

*Thèse soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris
pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'État)*

30

TRAITEMENT
des Grands Syndromes d'Excitation Nerveuse
par les
nouveaux alcaloïdes hypotoxiques
de Polonovski

PAR

M. Georges Vigneron d'HEUCQUEVILLE

Interne des Asiles de la Seine ;

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris ;

Licencié-ès-Sciences ;

Licencié-ès-Lettres ;

Médecin-Légiste de l'Institut de Médecine Légale et de Psychiâtrie de Paris.

NÉ LE 12 OCTOBRE 1908 A PARIS

PRÉSIDENT : PROF. LAIGNEL-LAVASTINE

LILLE

Imprimerie G. BARATTE
8, Rue Saint-Étienne, 8

1931

TRAITEMENT
des Grands Syndromes d'Excitation Nerveuse
par les
nouveaux alcaloïdes hypotoxiques
— de Polonovski —

Thèse soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris
pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'État)

TRAITEMENT
des Grands Syndromes d'Excitation Nerveuse
par les
nouveaux alcaloïdes hypotoxiques
de Polonovski

PAR

M. Georges Vigneron d'HEUCQUEVILLE

Interne des Asiles de la Seine ;

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris ;

Licencié-ès-Sciences ;

Licencié-ès-Lettres ;

Médecin-Légiste de l'Institut de Médecine Légale et de Psychiatrie de Paris.



LILLE

Imprimerie G. BARATTE

8, Rue Saint-Étienne, 8.

1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bastériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en- céphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEÏSSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	BATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE .	Neurologie et Psychiâ-
	trie.
CHAILLET-BERT.	Physiologie.
AUBERTIN . . .	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri.	Pathologie médicale.
SANNÉ	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALIER . . .	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES .	Pathologie
	chirurgicale
DOGNON	Physique.
DONZELOT. . . .	Pathologie médicale.
ÉCALLE.	Obstétrique.
FEY.	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale
GIROUD	Histologie.
HARVIER.	Pathologie médicale.
HOVELACQUE . . .	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LABBÉ Henri . . .	Chimie biologique.
LAROCHE Guy . . .	Pathologie médicale.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
LEVEUF	Pathologie chirurgicale
LÉVY-VALENSI . . .	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOREAU	Chimie biologique.
MOULONGUET. . . .	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON.	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU.	Pathologie chirurgicale
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphi-
	ligraphie.
VALLERY-RADOT.	
(Pasteur).	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX.	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERRER.	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE

ANNEXE, A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
ABRAMI . . . Clinique médicale.	MATHIEU . . . Clinique chirurgicale.
CHIRAY . . . Clinique médicale.	MOCQUOT. . . Clinique chirurgicale.
DEBRE. . . . Clinique médicale.	PROUST . . . Clinique chirurgicale.
DUVOIR . . . Clinique médicale.	SCHWARTZ . . Clinique chirurgicale.
BASSET. . . . Clinique chirurgicale.	LE LORIER . . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.	LEVI-SOLAL . . Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER . Clinique chirurgicale.	METZGER . . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, Agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Nous sommes heureux de dédier cette thèse :

A M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE,
qui a bien voulu en accepter la présidence ;

A M. LE PROFESSEUR GUILLAIN ;

A M. LE DOCTEUR ROGUES DE FURSAC ;

A M. LE DOCTEUR TOULOUSE ;

nos maîtres en Neuro-Psychiâtrie.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Publications Médicales antérieures de M. G. d'HEUCQUEVILLE

(1930 ET 1931)

- 1° — *Le Bistouri Electrique*. Presse Médicale. 13-9-30.
- 2° — *Science et Justice. Il faut créer dans les prisons des annexes pour les anormaux*. La Liberté 25-11-30.
- 3° — *A propos du crime de Lille. Le mythe de l'internement arbitraire*. La Liberté 28-1-31.
- 4° — *Valeur pratique de l'étude du pH urinaire dans le diagnostic des états de dépression*. Com. à la Soc. Médico-psychologique. 23-2-31; et Ann. Méd.-Psych. Avril 1931. (avec MM. LAIGNEL-LAVASTINE et ROGUES DE FURSAC).
- 5° — *La réforme des expertises psychiatriques et la Prophylaxie mentale*. Bulletin Médical. 21-3-31.
- 6° — *Troubles profonds de l'expression mimique chez une catatonique. Leur rapport avec les chronaxies des muscles de la face*. Com. à la Soc. Médico-psychologique. 27-4-31; et Ann. Méd.-Psych. Mai 1931. (avec M. G. BOURGUIGNON).
- 7° — *Myxœdème et troubles mentaux chez une syphilitique*. Com. à la Soc. Médico-psychologique. 11-6-31. Ann. Méd.-psych. Juin 1931 (avec M. DUPOUY).
- 8° — *L'application et les résultats de la loi de stérilisation des sujets tarés*. Siècle Médical. 25-6-31.
- 9° — *Traitement de l'anxiété névropathique*. Presse Médicale. 1-7-31.
- 10° — *Episode méningé révélé par un syndrome d'action extérieure chez une bacillaire cavitaire*. Com. à la Soc. Médico-psychologique. 1-7-31; et Ann. Méd.-psych. Juillet 1931. (avec Mlle BADONEL).

- 11° — *Une grave plaie sociale : l'Enfance anormale.* La Liberté, 5-8-31.
- 12° — *Etiologie et Prophylaxie du suicide.* Bulletin Médical. 8-8-31.
- 13° — *Des économies à réaliser : sur les faits divers et les crimes.* La Liberté. 30-8-31.
- 14° — *Conséquence de la crise : un afflux d'étrangers déséquilibrés dans les services parisiens pour mentaux.* La Liberté. 21-10-31.
- 15° — *Un nouveau test de la tonalité affective : le pH urinaire.* Paris Médical 24-10-31. (avec MM. LAIGNEL-LAVASTINE et RENÉ CORNELIUS).
- 16° — *Valeur séméiologique des mouvements anormaux de la queue du sourcil.* Com. à la Soc. Méd.-psychologique 23-11-31 (avec M^{lle} NÉOUSSIKINE).
- 17° — *Une épreuve clinique simple applicable à l'examen des prévenus : l'acidité urinaire.* Com. à la Soc. de Médecine Légale 14-12-31 (avec M. LAIGNEL-LAVASTINE).

Publications littéraires sous le pseudonyme « Georges Dahrman »

Les Marées d'Equinoxe, roman. Argo 1929.

Pour les Etats confédérés d'Europe. Argo 1930.

TRAITEMENT
des Grands Syndromes d'Excitation Nerveuse
par les
nouveaux alcaloïdes hypotoxiques
de Polonovski

Avertissement

Nous nous attaquons à un vaste problème thérapeutique des plus importants. Quel praticien ne doit pas chaque jour soulager des syndromes multiples d'excitation nerveuse : anxiété, insomnie, obsessions, tremblements, névralgies ? Peut-on scinder la question en autant de chapitres qu'il existe de ces syndromes ? Ceux-ci, dans les traités de Psychiâtrie et de Neurologie, sont présentés épars, dans les grandes divisions classiques.

Et cependant notre objectif jouit d'une réelle unité quand on l'aborde du point de vue thérapeutique : tous ces syndromes s'améliorent sous l'influence de médications analogues, les médications sédatives ; c'est là leur parenté véritable.

Donc, avant d'exposer nos recherches sur les effets sédatifs des Génalcaloïdes de Polonovski, avons-nous dû rassembler ces divers syndromes et les classer. Nos observations sont présentées dans les cadres établis par cette classification. Nous nous sommes attaché à diagnostiquer,

pour chaque sujet, la nature exacte de son excitation, à la décomposer au besoin en excitations élémentaires.

Notre but, en procédant ainsi, est de préciser nettement les indications thérapeutiques des agents qui font l'objet de ce travail; et non de leur décerner, comme il est fréquent dans les monographies similaires, un brevet de supériorité universelle sur toutes les autres préparations, contre l'excitation dans toutes ses formes.

Notre effort, on le voit, s'est porté sur la partie clinique du travail. Comme notre sujet renferme la matière, non d'une simple monographie, mais d'un traité, nous avons dû réduire le développement des autres parties. Voici les restrictions que nous leur imposons :

1° - Dans la série des aminoxydes d'alkaloïdes de Polonovski, nous avons essayé systématiquement seules la Génoscopalamine et la Génomorphine. Ce n'est qu'accidentellement, ou à titre de comparaison, que nous mentionnons la Génhyosecyamine ou la Génésérine.

2° - Nous laissons hors de notre travail toute l'étude chimique de ces agents.

3° - L'introduction historique, la partie physiologique (pharmacodynamie et toxicologie), sont réduites à l'exposé des faits essentiels.

4° - Dans les observations, nous nous efforçons de mettre en relief les caractères intéressants de l'excitation du malade. Tous les détails sans intérêt de ce point de vue ont été retranchés.

Or, les 60 observations personnelles, utilisées dans ce travail, concernent des malades de l'Asile de Villejuif ou de l'Hôpital Henri-Rousselle. Leurs dossiers, fort volumineux, comprennent :

1° l'histoire de la maladie, établie d'après les rapports

officiels, les certificats, les renseignements des familles, l'enquête du service social (au centre de Prophylaxie mentale);

2° l'examen psychologique ;

3° l'examen physique complet ;

4° les épreuves biologiques ;

5° les examens spéciaux ;

6° les notes médicales à jour ;

7° les notes des surveillants ;

8° les courbes de poids, de règles, les feuilles de température, de crises, de traitements et de régimes ;

9° les écrits du malade ;

10° un dossier administratif.

De ces documents nous transcrivons seuls ceux qui intéressent notre présente étude. Il serait néanmoins facile, pour un travail ultérieur, de retrouver les observations complètes, conservées dans les services, grâce aux trois premières lettres du nom, que nous donnons pour chacune, et la date : Novembre 1930 à Avril 1931 (Asile de Villejuif) ; Mai-Octobre 1931 (Hôpital Henri-Rousselle).

On ne manquera pas de nous adresser le reproche suivant : « Vos malades sont des psychopathes, vos conclusions ne restent valables qu'entre les murs d'un asile ». Cette critique est inexistante, car :

1° Où trouver, sinon chez des psychopathes, des excitations maniaques, anxieuses, épileptiques, oniriques, etc ?....

2° Entre ces grandes excitations et les discrètes manifestations hypomaniaques ou insomniaques des cyclothymiques de clientèle, l'inquiétude anxieuse, les absences et vertiges comitiaux, existent seulement des différences de degré, non de nature.

3° Les insomnies, les tremblements (que nous qualifions purs) sont absolument superposables aux insomnies et trem-

blements des malades du dehors. Nous nous sommes assurés dans chaque cas qu'il ne s'agissait pas d'insomnies d'hallucinés, ni de stéréotypies rythmiques !

4° Nos malades ont été soumis, durant tout leur séjour dans les services psychiâtriques, à une surveillance continue, exercée par un personnel habitué à rédiger des rapports. Aucune observation, prise à l'hôpital ou en ville, ne donne pareilles garanties.

Ces points méritaient d'être précisés, pour que nos résultats soient appréciés à leur valeur exacte.

PARTIE HISTORIQUE

Ce serait, sans nul doute, l'histoire de la médication sédatrice en général qu'il conviendrait de présenter ici. En isolant celle d'un agent de l'évolution des grands courants d'idées thérapeutiques, on risque de laisser dans l'ombre de nombreuses synthèses intéressantes. Cependant, pour les raisons exposées dans notre avertissement, c'est cette dernière méthode que nous devons nous résigner à suivre : elle est artificielle, nous ne l'ignorons pas.

En outre, même si nous nous bornions à l'histoire des deux principes qui font l'objet de ce travail, (morphine et scopolamine sous leurs formes anciennes et nouvelles), celle-ci tiendrait encore une place excessive. Aussi, dans la masse des essais thérapeutiques anciens, n'avons-nous retenu que ceux qui s'adressent aux formes d'excitation majeures, agitation, anxiété, insomnie, tremblements, etc.. Ainsi réduit, notre chapitre historique comporte les quatre divisions suivantes :

- 1° essais cliniques avec l'opium et la morphine,
- 2° essais cliniques avec la jusquiame et la scopolamine,
- 3° essais cliniques avec l'association opium-jusquiame ou morphine-scopolamine ;

4° nous présentons enfin les nouvelles préparations hypotoxiques d'alkaloïdes de Polonovski, et l'état actuel de leur application à la thérapeutique.

I. - Essais cliniques avec l'Opium et la Morphine

Les propriétés sédatives de l'opium étaient connues et utilisées dès la plus haute antiquité. HOMÈRE, dans l'Odyssée, les célèbre. HIPPOCRATE employait couramment le « méconium », suc des pavots. DIAGORAS combattait par l'opium les douleurs de l'otite et de l'ophtalmie. Le « Diacode » remonte à THÉMISON DE LAODICÉE, la « Thériaque » à ANDROMACHUS, médecin de NÉRON. C'est à GALIEN que cette préparation doit sa grande renommée : il est aussi le premier qui ait utilisé l'opium avec succès dans la mélancolie.

Dans les temps modernes, la vogue de l'opium ne subit pas d'éclipse. BOERHAAVE DE LEYDE, au XVIII^e siècle, étudie ses propriétés et les attribue à une action dépressive périphérique sur les « terminaisons nerveuses ». BALTAZAR DE TRALLES précise ses indications (1). « C'est le plus universel remède de la pharmacopée », déclare SYDENHAM ; « sans l'opium, il faudrait renoncer à faire de la médecine ».

En médecine mentale, au début du XIX^e siècle, comme témoigne une thèse soutenue en 1822 (2), l'arsenal thérapeutique se réduisait encore à l'ellébore blanc, la digitale, le quinquina, les purgatifs et vermifuges. L'opium est adjoint à cette liste vers la même époque par PHILIPPE DE BETHNAL.

En 1845, MOREAU DE TOURS obtient des guérisons de maniaques traités par l'opium à doses progressives (3). BERLIÉ, peu après, fait connaître ses essais dans les maladies mentales en général (4). MICHÉA, en 1853, administre jusqu'à 9 grs. d'opium, (5) (6). Dans le même temps, GUISLAIN (7) (8) et RAYER combattent par la morphine la mélancolie et le *déli-rium tremens*.

En 1855, BAILLARGER (9) rapporte des succès dans le traitement de la manie à l'aide de 30 centigrs. d'opium quotidien. LEGRAND DU SAULLE, dans la manie également, préconise le

sevrage brusque après une cure opiacée (10). Dans la mélancolie grave, MARCÉ (11) prescrit jusqu'à 86 cgrs d'opium. CLÉRICI (12), en Italie, guérit 4 mélancoliques (2 anxieux, 2 délirants) par l'opium progressif, administré pendant 15 jours, jusqu'à 45 centigrs. Dans des cas semblables, il utilise aussi la morphine. ENGELKENN, en Allemagne, traite un grand nombre de malades par les deux médicaments (13) (14).

Cette première période mérite les épithètes d'héroïque et d'empirique. Les travaux ultérieurs s'appliquent à préciser les indications et contre-indications de l'opium. Dès 1856, BINDER, dans sa thèse inaugurale devant la Faculté de Strasbourg (15), conseille la dose journalière de 30 centigrs d'extrait d'opium. Avec un sens clinique averti, il l'ordonne dans les circonstances suivantes : « Éréthisme, Asthénie, Hyperesthésie, Irritabilité, Impressionnabilité, Mobilité, Trémulation, Dilatation des pupilles, Constitution détériorée, Complexion hystérique, Actes grotesques, Anxiété, Hypochondrie, Idées de suicide ». Cette liste contient en germe toute la pharmacodynamie actuelle, notamment la partie qui a trait à l'action de l'opium sur les systèmes végétatifs.

Dans la même période, THURNAN, CASSAN, KIRKMAN, WILKER, TYERNIAN, BRYAN, l'expérimentent, SUTHERLAND, notamment dans le délirium tremens, la manie et l'insomnie. GUBLER et FLECHSIG appliquent l'opium au traitement de l'épilepsie, seul ou associé au brome: C f. les thèses de BLANCHET (16) et de POIRAULT (17). Il est aussi utilisé dans l'insomnie (18) et dans la nostalgie (19).

DUMESNIL et LAILLER (20) l'associent à la digitale dans la cure de l'excitation. WOLFF utilise la morphine en injections sous-cutanées (21) : il explique ses effets par la vaso-dilatation. HENNE (22), NASSE (23), JOLLY (24), KNECHT (25), SOLOMON

(26), HERGT (27), s'en servent pour calmer l'agitation : « C'est son médicament spécifique, déclare REIMER (28), en 1873. Cette opinion n'est pas universellement admise. CLOUSTON (29), puis ZIEHEN, (30) et dans son traité (31), suivi par FÜRSTNER, le regrette dans la manie ; ainsi que BLIN, dans le traité de ROBIN (32).

KRAFFT-EBING, sur l'expérience de milliers d'injections, précise les indications de la morphine : (33) « lypémanie avec névralgies, hystérie, hypocondrie, manie, délire névralgique, et tous les troubles qui reconnaissent une origine périphérique » (1870). TIGGES estime au contraire que l'opium est sans effet dans tous ces cas (34) (35). REISNER le ravale au rang des analgésiques ordinaires (36). CONOLLY le proscriit tout à fait. TROUSSEAU et PIDOUX le déconseillent formellement dans le délirium tremens, le réservant à la cure de l'abattement et de la douleur.

On assiste ensuite à la vogue de la morphine à haute dose. BEVERLY semble avoir été le premier à l'employer. A l'asile d'Illenau, vers 1857, ERLÉNMEYER, ROLLER, HERGT, y recourent largement (37) (38). Débutant par un ou deux centigrammes, ces auteurs n'hésitent pas à dépasser les doses toxiques. Ils continuaient à progresser, même lorsqu'apparaissaient les vomissements et autres signes d'intolérance.

VOISIN acclimate la méthode en France. Dans ses mémoires (39) (40) (41) etc., il exalte les vertus de sa technique. Si l'on dépouille ses observations, on remarque qu'il a surtout traité des mélancoliques anxieuses, la plupart avec délire secondaire. On trouve aussi quelques cas de manie et de délire paranoïde. Il administrait couramment 50 et 100 centigrs. d'acétate de morphine. Il tenait pour des signes favorables : la congestion, l'hypotension artérielle, la réap-

parition des règles, sous l'influence du traitement. l'athérome, l'hypertension, les infections, lui semblaient le contre-indiquer. En réalité ses malades sortaient de la Salpêtrière, pour le plus grand nombre, intoxiquées et choquées. Les troubles mentaux réapparaissaient rapidement, comme MAGNAN vint en témoigner devant la *Société Médico-Psychologique* (42) : il retrouvait les malades considérées par VOISIN comme guéries, le soir même, à l'Admission de Sainte Anne.

Cette mode passée, on négligea quelque peu la morphine pour revenir à l'opium total, en particulier sous la forme laudanum. DIARMIDE, en 1876, estimait que la morphine était indiquée surtout en cas d'urgence (43). Deux travaux, inspirés par le Professeur PIERRET de Lyon, constatent les heureux effets du laudanum respectivement dans la manie et la mélancolie : les thèses de BRUN (44) et OLLIVIER (45). BELLE et LEMOINE (46) le conseillent dans la mélancolie anxieuse.

MAGNAN se sert de la morphine en injections sous cutanées à la dose de quelques centigrs. en cas d'urgence. Dans l'administration du laudanum, il débute par XV gouttes (environ 7 milligrammes de morphine) ; il augmente la dose de une goutte par jour jusqu'à LX gouttes). Il réserve cette médication aux mélancoliques anxieux, pensant lutter contre « l'élément douleur » (47). Cette technique est adoptée par le *Traité de thérapeutique des maladies mentales et nerveuses* de GARNIER et COLOLIAN (48) ; le rapport de TRÉNEL au *Congrès des Aliénistes et Neurologistes de langue française*, à Bruxelles en 1903 (49), lui est favorable ; toutes les monographies sur la mélancolie, entre autres celles de MASSELON (50), la reproduisent sans discussion ; ainsi que tous les manuels à jour.

Tous placent en exergue ces aphorismes de SCHULE :

« C'est dans l'emploi méthodique de l'opium que réside la condition du succès... L'action de l'opium sur le système nerveux en effervescence est comparable à celle d'un appareil plâtré qui immobiliserait un membre blessé ».

Depuis MAGNAN, on le voit, les indications de l'opium, fixées par lui d'une manière quasi-définitive, se sont peu modifiées. En France, on étudie plutôt l'opiomanie et la morphinomanie, qui débordent notre sujet : nous en dirons cependant quelques mots au chapitre physiologique. A l'étranger, on expérimente la dionine dans le traitement de l'excitation (51). PAOLI et TAMBURINI (52), SAHLI et AZÉMA, RÉMOND et VOIVENEL (Cf. POUCHET (53) et BODEL (54) essaient le pantopon dans les maladies nerveuses et mentales.

Bref, nous avons assisté à une période de tâtonnement (GUISLAIN, MOREAU DE TOURS, ENGELKENN, 1840-1855), à une période de lutttes au sujet des indications (de BINDER à KRAFFT-EBING, 1855 - 1870), à la vogue de la morphine à haute dose (VOISIN, 1870-1880), au retour à l'opium total et à la clôture de la discussion par MAGNAN (1880-1900). Cette histoire a donc été très mouvementée. Au contraire, celle des dérivés de la jusquiame est simple : elle comporte seulement la phase de tâotnnement (1880-1895) et la période classique.

*
**

II. - Essais cliniques avec la Jusquiame l'Hyoscine Scopolamine et l'Hyosciamine

Depuis très longtemps, on utilise les propriétés sédatives de la jusquiame. Elle appartient à la vieille pharmacopée : les pilules de MÉGLIN furent préparées en 1816 pour la cure de la névralgie faciale. La jusquiame a cependant été peu expérimentée individuellement dans le traitement de l'exci-

tation générale. Elle n'a guère inspirée de littérature ; elle est néanmoins citée par RIOLLAND dans sa thèse (55) comme ayant donné des résultats entre les mains de NAGY (56) dans la cure de l'épilepsie. LAWSON, et à sa suite PEPPER (18), la conseillent dans l'épilepsie, l'ataxie, etc...

Ce sont ses dérivés surtout, isolés par LANDENBURG vers 1880 (57), qui ont été employés. De la jusquiame, il a tiré 3 alcaloïdes : l'hyosciamine, l'hyoscine et la sikéranine. Les deux premiers seuls jouissent de propriétés physiologiques intéressantes.

L'hyosciamine, on le sait, est un isomère de l'atropine ; elle existe dans la belladone. D'autre part la duboisine, extraite de la duboisia myoporoïde, est identifiée par LANDENBURG à l'hyosciamine. Enfin hyoscine et scopolamine sont deux noms donnés au même produit par deux laboratoires différents. Pour l'histoire des composés qui se rattachent à la jusquiame, nous envisagerons donc successivement :

- A. - les essais avec la belladone et l'atropine ;
- B. - les essais avec l'hyosciamine et la duboisine ;
- C. - les essais avec l'hyoscine-scopolamine.

A. Belladone et atropine

MICHÉA, dès 1853, communiquait à la *Société Médico-Psychologique* (58) le résultat de ses essais avec l'atropine. GRIÈVES (59) et LEGRAND DU SAULLE (60), en 1855 et 1857, obtenaient des succès avec la belladone dans l'agitation des aliénés. TÉBALDI (61) en Italie l'expérimente également en 1869. En 1884, en France, GASQUET publie un travail (62) sur le même sujet. SCHMIDT compare les effets de l'atropine à ceux de la scopolamine (63).

A la fin du siècle, HIRTZIG, de Berlin, considère l'atropine

comme le spécifique de l'excitation dans la psychose périodique (64) (65). (Cette vue est à rapprocher des théories actuelles de SANTENOISE (66). Dans ces trente dernières années, les indications de l'atropine se sont restreintes à quelques syndromes végétatifs bien déterminés.

B. - Hyosciamine - duboisine

Dès 1879, MENDEL rendait compte de ses expériences sur « l'emploi thérapeutique de l'hyosciamine dans les psychoses » (67). La même année SAVAGE, en Angleterre, lui consacrait une étude (67). En Allemagne GNAUCK (69) et KRETZ (70) l'expérimentent. Elle fait encore l'objet d'un travail de SHAW (71) en Angleterre, et, en France, d'un article de LEMOINE (72).

Des auteurs italiens l'étudient de plus près vers 1895, GUICCIARDINI (73) (74), et BUANOROTI (75) entre autres. DOTTO (76) écrit que « l'hyosciamine exerce une action élective sur les impulsions morbides, qu'elle les arrête ». Ce résultat n'a pas été confirmé.

La préparation duboisine a été expérimentée à la fin du siècle dernier par MENDEL et Max LEWALD. MABILLE et LALLEMAND (77) la jugent supérieure aux dérivés voisins : elle calme, selon ceux-ci, l'excitation, et reste sans effet sur la dépression. Le travail de TAMBRONI et CAPELLETTI l'a jugée du point de vue de son application aux excitations généralisées (78). « C'est un hypnotique incertain, établissent ces auteurs, inférieur au chloral, à la jusquiame, au sulfonal, un sédatif faible. Elle n'a aucune action sur les troubles psychiques, mais elle engendre rapidement des désordres dans les fonctions végétatives : circulation, respiration, digestion ».

Ainsi hyosciamine et duboisine, à l'époque classique, étaient abandonnées dans la cure des excitations psychopathiques, justement supplantées par l'hyoscine. Comme l'atro-

pine, elles n'en ont pas moins poursuivi leur carrière de médications sédatives dans certains syndromes bien limités.

C. - Hyoscine - scopolamine

L'hyoscine fut expérimentée vers 1880, concurremment avec l'hyosciamine. Ses effets sédatifs furent étudiés en Allemagne dès 1880, aux Etats-Unis dès 1885 par WOOD (79). En 1887 GLEY et RONDEAU rapportent à la *Société de Biologie* (80) leurs expériences sur le singe, suivis par MAIRET et COMBE-MALE (81). KNY en approfondit l'action thérapeutique, préférant la voie digestive à la voie sous-cutanée.

A la même époque, MAGNAN entreprenait avec LWOFF de l'utiliser sur une grande échelle, dans son service (82). On connaît ses conclusions : il considère l'hyoscine comme « le spécifique de l'agitation ».

RAMADIER (83), LUCAS et SÉRIEUX, LEMOIGNE et MALFILATRE menaient des enquêtes parallèles. SALGO (84), KOBERT (85), RUMM (86) et STAKE (87), en Allemagne concluent comme MAGNAN. SERGER (88) et SIGHICELLI (89) l'expérimentent aussi avec succès. Mais LEMOINE (90), ERB (91), SEGLAS (92), LODÉ (93) et SÉRIEUX (94) la proscrivent formellement de la thérapeutique courante.

Cependant ERB, PITTCAIRN et SALGO l'avaient reconnue comme le plus puissant des hypnotiques. WITTERILL l'emploie dans l'insomnie simple, PITTCAIRN dans celle des vieillards, MOUTARD-MARTIN chez les neurasthéniques.

VERGEZ-HONTA consacrait sa thèse (95) aux effets sédatifs de l'hyoscine. UMPFENBACH (96) remarquait son heureuse action dans l'épilepsie délirante, ainsi que OLDÉOGOGUE (97), action niée par RABOW (98).

MAGNAN, DORNBLUTH et KONRAD obtenaient de grands

succès dans la manie chronique, ainsi que SKEIN (99), MENDEL chez les déchireurs de linge (100), et MARANDON DE MONTHEYEL (101). SHAW prétendait même que l'hyoscine coupait l'accès maniaque à son début. KRAUSS (102) et MIETH (103) étaient moins heureux chez les déments précoces. UMPFENBACH l'expérimentait dans la psychose hallucinatoire chronique, PITTCAIRN et RABOW dans le délirium tremens. TRÉNEL, dans son rapport (104), l'admet au nombre des médications héroïques de l'excitation.

Dans la maladie de Parkinson, dès 1887, ERB l'emploie (105). Il est suivi par MENDEL (106), FRANCOTTE (107), HUET, KNY, OTTO et KLINDE, PRUT, DE RENZI, CHEYNET. ROBIN (108) la recommande dans tous les tremblements. Dans la chorée, BRUCE, WITTERILL, SALGO la préconisent aussi. L'athétose, la sclérose en plaques, la crampe des écrivains, les tics, sont encore annexés à son domaine thérapeutique.

Mais FRIEDLANDER attire l'attention sur ses dangers (109) ; ADLER (110), KORN (111), SCHOEFFER (112) signalent des cas d'intoxication. Les indications de l'hyoscine sont étroitement limitées, l'année du rapport de TRÉNEL (104), par BUMKE (113) et KOCHMANN (114), et pour très longtemps : urgence et agitation forcenée.

Au contraire, dans les excitations locales, son domaine n'a pas cessé de s'étendre. OULMONT, VERGEZ et OULA, BARLING, ELDFESSEN et ILLING, KOBERT, LEMOINE, la préconisent comme anti-névralgique. ELDFESSEN et ILLING, KOBERT obtiennent de bons résultats dans les phénomènes spasmodiques de l'asthme et de la coqueluche.

L'apparition des syndromes parkinsoniens d'origine encéphalitique a permis de reconnaître, dans un nombre immense de cas, sa supériorité sur toutes les autres médications.

Citons les travaux de FROMENT et DELORE (115), ROUSSY (116) (117), SALOMONE (118), THOMAS (119), REBATTU (120) etc..., la thèse de LAFON (121). Et tout dernièrement, CROUZON et DESOILLE (122) amélioreraient avec la scopolamine per os des contractures anciennes d'origine pyramidale.

On peut conclure de cet historique que la scopolamine-hyoscine est un produit d'une efficacité puissante, devant laquelle même nombre d'auteurs ont reculé, craignant une action trop brutale. Elle appartient au même groupe héroïque que la morphine. Comme cette dernière, elle a des indications multiples, aussi bien dans l'excitation généralisée que dans les excitations partielles. Ce parallèle nous conduit à rappeler l'histoire de l'association de ces deux agents sédatifs, antagonistes par certaines de leurs propriétés.

*
* *

III. - Histoire de l'association Jusquiame-Opium et Scopolamine-Morphine

Les cliniciens qui ont eu recours à cette association poursuivaient deux objectifs différents :

1° Atteindre à la fois, selon les termes de MAGNAN, le « syndrome agitation » et « l'élément douleur ». Car dans la plupart des excitations de la clinique, nous le montrerons, les deux sphères motrice et sensitive sont excitées simultanément.

2° Renforcer l'action d'un anesthésique fort : chloroforme, barbituriques, opium, par un inhibiteur du système vague : scopolamine.

Nous exposerons, dans la partie physiologique, les propriétés principales de ces associations. Mais il est essentiel de distinguer, dans l'introduction historique, les auteurs qui

les ont respectivement utilisées dans ces deux esprits bien différents. Dans l'ensemble, les anciens thérapeutes et les neurologistes se rattachent à la première conception (données de MAGNAN) ; et les récents travaux, surtout dus à des chirurgiens et des spécialistes, s'inspirent de la seconde.

La pilules de MÉGLIN, réalisait l'association jusquiame-valériane. En 1877, CLAUSS (123) consacrait un travail, s'inspirant de la seconde conception à l'association morphine-atropine (1 milligr. d'atropine pour 1 centigr. de morphine). WINTLE semble avoir été le premier à signaler les heureux effets de l'association jusquiame-opium.

Les pilules de cynoglosse et le baume tranquille sont les plus anciennes formes de cette association. Une formule américaine, le « Bromidia », réunissant les quatre sédatifs : chloral, bromure, chanvre indien et jusquiame, a rendu de grands services dans le traitement de l'excitation généralisée.

En 1905, le neurologiste italien TOMASINI (124) (125) expérimente dans l'esprit de la première conception l'association morphine-scopolamine. Il conseille d'injecter une ampoule de morphine une demi-heure avant d'injecter la scopolamine. La combinaison des deux agents, agissant respectivement selon lui sur les deux systèmes sensitifs et moteur, lui donne un sommeil d'une durée de 7 heures. Les excités se calmaient après 4 jours de ce traitement. L'agitation de la paralysie générale et de la plupart des psychoses lui cédait. Il échouait au contraire dans la démence sénile et l'agitation secondaire (à un délire). Cet auteur s'est donc proposé en 1905, avec la morphine et la scopolamine, l'une des questions que nous cherchons aujourd'hui à résoudre avec la génomorphine et la génoscopolamine : sous quelle forme l'association des deux drogues produit-elle des effets optima dans l'excitation ? Nous n'avons pas constaté sans plaisir que ses conclusions

étaient voisines des nôtres. La préparation « Sédol » (morphine - scopolamine - spartéine) répond à ces vues et donne de bons résultats.

Dans le traitement de l'épilepsie, on associe depuis DIEU-LAFOY la belladone avec les bromures, Cf. (126). Le nouveau produit « Belladénal » (belladone totale - gardénal) s'est montré fort efficace dans nombre de syndromes d'excitation nerveuse : épilepsie, angor, tremblements, dysménorrhée, comme l'a établi DE LA RÜE (127). KREBS a vu les mouvements anormaux d'un parkinsonien disparaître par le traitement gardénal-scopolamine. Tous ces auteurs partent de la seconde conception.

C'est aussi celle de CODET (128). Il conseille comme TOMASINI, mais en sens inverse, de faire précéder l'administration d'un hypnotique par celle d'un modificateur du système végétatif : belladone ou crataegus selon le sujet.

En obstétrique, comme sédatif des spasmes et des phénomènes douloureux du travail, l'association morphine-scopolamine est devenue de pratique courante. PINARD, dès 1878 (129), comparait les vertus analgésiques de la morphine dans l'accouchement à celles du chloroforme et du chloral. Et LEQUEUX, en 1911, montrait celles de la scopolamine (129). L'association des deux agents ne tarda pas à donner lieu à de nombreux travaux. Citons ceux de VIGNES et MADON (131), en 1918, les thèses de JOANNY (132), LEROY (133) et MARTIN (134).

Signalons encore, bien qu'on recherche là, non la sédation nerveuse, mais la narcose, que l'association morphine-scopolamine est employée dans l'anesthésie générale chirurgicale depuis KORFF, (135)(136). KOCHMANN (137) donne un bon exposé de la question, et une bibliographie à laquelle nous renvoyons, car la narcose déborde notre sujet. Actuellement, l'association morphine scopolamine est couramment adjoin-

te aux anesthésiques généraux, éther et chloroforme. On tend d'ailleurs à régler leur emploi d'après les caractéristiques du système végétatif du sujet : on est ainsi amené à injecter suivant les cas de la scopolamine seule, de l'atropine, de la morphine-scopolamine, de la morphine-ésérine, ou même de l'ésérine seule.

*
**

IV. - Histoire des Génalcaloïdes

Comme nous l'avons annoncé dans notre avertissement, nous passons sous silence tout ce qui a trait à l'étude chimique des aminoxides d'alcaloïdiques, dérivés hypotoxiques de Max et Michel POLONOVSKI. C'est en 1923 que SURMONT et Michel POLONOVSKI présentaient à l'*Académie de Médecine* le premier d'entre eux, la Génésérine (138). Deux travaux, sur lesquels nous reviendrons, de Michel POLONOVSKI et COMBEMALE (139), et de NAERT (140), parurent la même année sur ce nouvel agent. L'année suivante, Michel POLONOVSKI expliquait (137) comment, dans la plante, les alcaloïdes vrais se forment par réduction aux dépens de l'alcaloïde nouvellement découvert ; d'où le nom de « *Génalcaloïdes* » donné aux nouveaux produits homologues de la génésérine (141), (142), (143), (144), (145), (146).

Dans l'organisme, le génalcaloïde absorbé redonne naissance facilement à l'alcaloïde primitif : ainsi s'expliquent et l'égale efficacité, et la toxicité moindre de la forme génalcaloïde.

La génoscopolamine, dès son apparition est appliquée au traitement du parkinsonisme. POLONOVSKI, COMBEMALE et NAYRAC (147) établissent que son action est égale à celle de la scopolamine dans ce syndrome ; qu'elle est en outre d'une toxicité très inférieure, et ne détermine pas d'accoutumance.

Ces auteurs considèrent quatre milligrammes comme la dose journalière normale. La thèse de LADOS (148) conclut pareillement.

Mais la génoscopolamine ne se cantonne pas dans le seul domaine de la scopolamine. LAMBRET l'utilise comme analgésique contre les douleurs post-opératoires (149). LE LORIER et TOUVET (150) y recourent en obstétrique. Et ce dernier, dans sa thèse, s'adresse à l'association morphine-génoscopolamine (151). Il en obtient les meilleurs effets avec les doses de un tiers, un demi ou un centigramme de morphine, associées à deux ou trois milligrammes de génoscopolamine.

Du domaine obstétrical cette dernière méthode tend à gagner le domaine chirurgical comme en témoigne l'essai de VAISSIER (152) (association éther-morphine-génoscopolamine).

Nous devons signaler qu'il a été préparé une « génhyoscyamine » (153), (154). En dehors d'applications spéciales, aux sueurs des tuberculeux, par exemple (Cf. la thèse de LEIFER 155), elle a été employée aussi, dans le syndrome parkinsonnien, la chorée, le delirium tremens et divers tremblements.

La génomorphine est la dernière venue de la série des alcaloïdes hypotoxiques. Objet d'études pharmacodynamiques de FREUND et SPEYER en Allemagne (156), et de Michel POLONOVSKI à Lille (157), elle n'a pas tardé à être introduite dans la thérapeutique par POLONOVSKI, NAYRAC et TIPREZ (155) : ces auteurs montrent que son efficacité est comparable à celle de la morphine, mais que son pouvoir stupéfiant et surtout l'accoutumance à son action sont beaucoup moindres.

Telles étaient les données cliniques sur l'opium et la morphine, la jusquiame et la scopolamine ; les associations jusquiame-opium, morphine-scopolamine, la génoscopo-

lamine et la génomorphine, en 1930, quand nous avons entrepris les présentes recherches. Avant d'exposer ces dernières et les indications qui en découlent, nous devons rappeler les connaissances actuelles sur l'action physiologique des deux agents (sous les formes anciennes et nouvelles), leur toxicité, l'accoutumance à leur action, les toxicomanies auxquelles leur emploi immodéré conduit.

PARTIE PHYSIOLOGIQUE

I. - **Opium, Morphine et Génomorphine**

A. — *Action physiologique.*

Le formulaire classique de DUJARDIN-BEAUMETZ reconnaît à l'opium six propriétés : hypnotique, analgésique, eupnéïque, vaso-dilatatrice, antidiarréïque, antisécrétoire.

CULLEN (160), dès 1790, tenait l'opium pour « narcotique, sédatif, stimulant », HUFELAND le déclarait stimulant (161). BORDEN notait son action cardio-vasculaire (162). Et BALLY, en 1828, le disait narcotique et congestionnant.

WHYTT, MAGENDIE, SEGALAS, FODÉRÉ, avec TROUSSEAU (163), pensaient que la morphine agit directement sur l'encéphale, en le protégeant contre les sensations douloureuses. Claude BERNARD écrivait qu'elle « accroît la sensibilité du système nerveux aux bruits extérieurs, et qu'elle endort la douleur, dont le centre est le sensorium commune ».

Dans la masse des travaux consacrés à l'action physiologique de l'opium et de la morphine dans le courant du siècle dernier, relevons : l'étude sphymographique de BORDIER (164), qui montre dans le sommeil de l'opium le même tracé que dans le sommeil normal, la thèse de BARNAY (165) sur les divers alcaloïdes de l'opium.

DUMAS (166) distingue par son action les mélancolies à hyper et à hypotension : il n'est efficace que dans les premières. BERGER (167), étudiant l'afflux sanguin au cerveau chez l'homme, le trouve ralenti sous l'influence de la

morphine. Dans ses *Leçons de Pharmacodynamie* (168), POUCHET déclare qu'elle agit sur le « spasme, la douleur, la faiblesse du pouls ».

Quel est l'état actuel de nos connaissances sur l'action de la morphine ? Sans citer d'autre auteur, ajoutons au schéma du formulaire les propriétés intéressantes qui suivent, mentionnées dans le récent traité de ZUNZ (169).

1° — *Absorption*. — Voies dans l'ordre de rapidité d'absorption : intra-séreuse, sous-cutanée, rectale, buccale, cutanée.

2° — *Répartition*. — Tissus dans l'ordre de richesse en morphine :

quelques instants après l'injection : sang, foie, rate, moëlle osseuse, muscles ;

trente minutes après : foie, rate, moëlle osseuse, reins, sang, muscles; (présence dans l'œil);

trois heures après : moëlle osseuse, foie, reins, cerveau, rate, sang muscles.

3° — *Action sur le système nerveux cérébro-spinal*. — La morphine ne produit qu'un effet local négligeable. Elle porte son action sur les centres et les congestionne. Elle élève le seuil d'excitation des nerfs sensitifs et moteurs (expérience de NACHT avec le courant faradique). BEUTHER a comparé son action avec celle de la cocaïne et d'autres agents sur une membrane artificielle (émulsion de nitro-benzène et de 10 % d'acide oléique), image des membranes cellulaires, développant une certaine force électromotrice : la diminution de cette dernière, notable en présence d'un sel de cocaïne, est faible en présence de chlorhydrate de morphine.

Narcotique chez l'homme, la morphine est convulsivante

pour le chat, le cheval, à faible dose pour la grenouille. Elle perd son pouvoir narcotique, si on l'oxyde, si on remplace son radical OH par SO^4H ; celui-là diminue si on remplace OH par OCH^3 .

4° — *Action sur le système nerveux de la vie végétative.*

— Pour RODARI, la morphine exciterait l'orthosympathique. Elle produit cependant de vasodilatation et du myosis, comme si elle inhibait au contraire ce système.

Elle insensibilise le centre respiratoire ; donc favorise l'accumulation de CO^2 et acidifie les humeurs. Leur pH s'abaisse par conséquent, augmentant la concentration en ions Ca : or ce serait la pauvreté des humeurs en ions Ca qui déterminerait l'hyperexcitabilité nerveuse ; par exemple dans la tétanie, immédiatement avant la crise d'épilepsie, Cf. CLAUDE, MONTASSUT et RAFFLIN (170) ; BIGWOOD (171), ou dans l'anxiété et l'émotion, ainsi que l'ont montré LAIGNEL-LAVASTINE, René CORNÉLIUS et nous-même (172), (173), (174), (175), 176) ; MONTASSUT (177) et CHARLETY (178) dans la neurasthénie.

La morphine abolit les sécrétions intestinales et la diffusion de la choline (excitateur parasymphatique) hors de l'intestin. Elle stimule à faible dose la sécrétion gastrique, la paralysie à haute dose. Elle entrave la sécrétion pancréatique.

Une injection de morphine élève le taux des corps réducteurs du sang (STEWART et ROGOFF) ; cet effet, qui ne se produit pas quand les surrénales sont extirpées, a été appliqué à la clinique par TARGOWLA (épreuve de la glycémie morphinique (179). La cure de morphine et la thyroïdectomie produisent des effets identiques sur le coefficient respiratoire CO^2 (ELLDEBRANDT), qu'elles élèvent. Enfin, l'action de la

morphine sur la grande épatique a fait l'objet d'un récent rapport au *Congrès de Médecine* (180).

5° — *Elimination*. — La dose liminaire d'action de la morphine étant faible (fraction de milligramme), cette action est prolongée.

La morphine se détruit sans doute dans l'organisme par oxydation, d'autant plus vite que sa concentration est plus forte. La thyroïdectomie facilite cette destruction ; l'opothérapie thyroïdienne la ralentit ; huit jours d'opothérapie la suppriment chez le lapin.

La morphine s'élimine par le rein et la muqueuse intestinale : 39 % par le rein chez le chien ; 41 % par le tube digestif, si elle est administrée par voie sous-cutanée. Dans le choléra, la morphine s'accumule, impuissante à traverser la muqueuse lésée.

Voilà donc quelques propriétés importantes de la morphine. La génomorphine en possède-t-elle de semblables ? HEINZ, cité par FREUND et SPEYER (156), n'avait constaté aucune action morphinique pour des doses de 0 gr. 05 chez la grenouille, de 0 gr. 10 chez le lapin. Il en concluait que cet aminoxyde avait perdu, par oxydation les propriétés physiologiques de la morphine. Ces résultats ont été rectifiés par Michel POLONOVSKI (157) ; ce dernier a mis en évidence l'action de la génomorphine sur des rats : diminution des réflexes, somnolence. Mais ces effets apparaissent seulement à des doses doubles ou quadruples des doses usuelles de morphine. POLONOVSKI n'eut pas de peine à démontrer qu'à cette condition, la génomorphine, générateur de morphine in vivo, jouissait de toutes les propriétés pharmacodynamiques de cette dernière. Il vit les douleurs dues à des entorses, des fractures, des ulcus, des cholécystites, soulagées par la génomorphine comme par la morphine.

La pharmacodynamie de la génomorphine tient donc en un mot : à doses équivalentes, elle produit tous les effets physiologiques de la morphine. Cette proposition a été confirmée par toutes nos observations.

*
**

B. — *Intoxication aiguë.*

Les opiacés donnent lieu chez l'homme à une intoxication aiguë, l'empoisonnement par l'opium, qu'il ne faut pas confondre avec l'intoxication lente (morphinisme). Les traités de médecine légale et de toxicologie (Cf. notamment ceux de BALTHAZARD (181) et d'OGIER, revu par KOHN-ABREST (182), décrivent ainsi la première :

Une heure après l'ingestion du poison (dose supérieure à 5 centigrammes de morphine, ou plus faible en cas d'idiosyncrasie) après une courte phase d'excitation, caractérisée par du bien-être, ou des céphalées, des vertiges, le sujet éprouve de violentes nausées, souvent vomit. Puis un sommeil comateux s'établit, offrant les particularités suivantes : résolution musculaire, abolition des réflexes, myosis accentué, hypotension, faiblesse du pouls, bradycardie, arythmie, hypothermie, respiration rare et stertoreuse, sueurs visqueuses, anurie ; les extrémités se refroidissent et la mort succède au coma au bout de 5 à 15 heures. Parfois, le malade sort du coma pendant quelques heures, présente un délire confusionnel, puis y retombe définitivement. Si l'organisme triomphe, les sécrétions se rétablissent, la faiblesse, les vomissements, les lipothymies disparaissent après plusieurs jours. Bref, l'effet stupéfiant se dissipe lentement.

Pareil effet stupéfiant s'observe-t-il après administration exagérée de génomorphine ? POLONOVSKI, NAYRAC et TIPREZ ont apporté à l'*Académie de Médecine* (158) la preuve que le nouvel agent n'est pas stupéfiant. A efficacités égales, pour réduire chez un même sujet des crises douloureuses identiques, deux doses de morphine et de génomorphine ne modifient pas également le psychisme. La morphine n'agit pas sans causer une torpeur bien connue, tandis que la génomorphine ne trouble pas les fonctions intellectuelles supérieures : des malades dont les douleurs s'apaisent sous l'influence du nouveau médicament, se livrent pendant cette accalmie à leurs occupations ordinaires. L'effet de la génomorphine sur les centres ébranlés se montre donc plus électif que celui de la morphine. De ce fait nous ne connaissons pas encore d'explication convaincante. Il n'en est pas moins net. Pour notre part, nous n'avons jamais observé chez nos malades de signes d'intoxication par la génomorphine.

*
**

C. — *Intoxication chronique.*

Le morphinisme comprend tous les phénomènes de l'intoxication chronique par les opiacés, en dehors de l'accoutumance et de la morphinomanie. Ce sont d'abord l'asthénie musculaire, la torpeur intellectuelle : constantes, elles ne sont secouées que par de nouvelles injections de morphine ; des crises anxieuses en cas de privation de la drogue : l'état de « besoin » ; parfois de la confusion mentale avec onirisme ; l'amaigrissement, le mauvais état général, les palpitations et la dyspnée au moindre effort, la glycosurie et l'albuminurie, l'anaphrodisie, l'aménorée.

De tels phénomènes n'ont jamais été observés avec la génomorphine. Aucune cure n'a dû être prolongée assez longtemps pour les amener. Peut-être, ne se seraient-ils jamais produits, la génomorphine n'engendrant pas d'effet stupéfiant.

D. — *Accoutumance.*

L'accoutumance ne doit pas être confondue avec les deux phénomènes de morphinisme, précédemment définis, ni de morphinomanie. Elle consiste en la tolérance remarquable que présente l'organisme, intoxiqué chroniquement, à l'intoxication aiguë, même par des doses très élevées : jusqu'à 5 grammes de chlorhydrate de morphine par jour.

VAN EGMOND et VAN DONGEN ont étudié l'accoutumance par la méthode expérimentale. Ils ont vu, au fur et à mesure qu'elle s'installait, disparaître les signes d'intoxication sous l'effet d'une dose toxique, dans l'ordre suivant : myosis, vomissements, narcose, sensibilité du noyau du vague. LAUGER a observé des phénomènes analogues avec l'héroïne.

Les dosages de chlorhydrate de morphine, effectués dans l'urine et surtout dans les fèces, après ingestion d'une forte dose de morphine montre la présence de quantités bien plus faibles chez les sujets accoutumés que chez les sujets sains. Les tissus des premiers sont aussi plus pauvres en toxique.

Il semble donc que la morphine soit détruite dans l'organisme du sujet accoutumé, sans doute par le foie, le cerveau de son côté en fixant davantage (ALBANÈSE). Trois autres théories, moins vraisemblables, ont été proposées pour rendre compte de l'accoutumance :

2^e *Thèse.* — la morphine se comporterait comme un

antigène, auquel s'opposerait dans l'organisme accoutumé un anticorps, une antimorphine.

3^e *Thèse*. — il ne s'agit pas d'une immunité humorale, mais d'une immunité cellulaire ; les tissus subissent une modification progressive, leur permettant de vivre dans un milieu qui reçoit de fortes quantités de morphine. HENRIJEAN pense que le toxique s'intègre dans l'édifice moléculaire de la cellule nerveuse, la transformant ainsi pour lui permettre de réagir dans les conditions nouvelles. Le besoin traduirait la rupture de ce nouvel équilibre, quand réapparaissent les conditions normales.

4^e *Thèse*. — la morphine excite certains centres nerveux (centre auditif de CLAUDE BERNARD par exemple) et déprime certains autres. Dans l'accoutumance, la première propriété s'exagère, tandis que l'autre s'atténue. Là résiderait l'explication de l'inefficacité, chez le sujet accoutumé, des doses narcotiques.

Quelle qu'elle soit, l'accoutumance crée un obstacle très menaçant à l'emploi thérapeutique de l'opium et de ses dérivés ; obstacle spécialement dangereux quand on doit traiter des névrophates, des déséquilibrés.

Or la génomorphine ne produit pas d'accoutumance. Mieux que toutes les observations, l'expérience cruciale de NAYRAC (158) l'établit. A la clinique psychiatrique d'Esquermes, l'on emploie la méthode thérapeutique suivante, mettant en œuvre un double choc physiologique et psychique : les anxieux et stuporeux chroniques sont soumis à une cure de morphine massive et prolongée (20 centigrs. par jour). Puis on les sèvre brusquement. Il en résulte un choc d'effet souvent favorable. Or la substitution de la génomorphine à

la morphine supprime radicalement le choc. POLONOVSKI, NAYRAC et TIPREZ (158) ont apporté des observations indiscutables : par exemple celles des malades qui avaient subi deux cures, l'une de morphine, l'autre de génomorphine, et chaque fois avaient été sevrés brutalement ; le choc se produisit après la première cure, non après la seconde. Nous avons pour notre part jamais observé d'accoutumance chez les malades que nous avons traités.

E. — *Toxicomanie.*

Le morphinisme ne détermine pas seulement l'accoutumance aux opiacés, mais en outre la morphinomanie. Celle-ci comprend d'abord toutes les modifications profondes physiques et psychiques, les perversions qui confèrent au toxicomane une personnalité nouvelle. L'esclavage dans lequel le tient sa drogue a été peint maintes fois depuis THOMAS DE QUINCEY (183). Nous renvoyons pour une description plus détaillée à l'excellent ouvrage de DUPONT (184) à celui plus ancien de CHAMBARD (185).

En outre, la privation de toxique engendre chez l'accoutumé l'état de « besoin » déjà signalé ; « anxiété, exaspération, pâleur, accélération et petitesse du pouls, sueurs froides, baillements », sont, dit ROGUES DE FURSAC dans son Manuel (186), les premiers symptômes. Si la privation se prolonge, l'on observe une diarrée incoercible, des hallucinations, une irritabilité marquée, des convulsions, de la mydriase, une angoisse intense, des spasmes profonds, bref le tableau de la grande crise sympathicotonique ; enfin le collapsus survient, qui entraîne souvent la mort.

Quelles sont les relations de l'accoutumance à la morphine et de la morphinomanie. Classiquement, on tient la seconde pour le corollaire de la première. Mais HALLION fait

remarquer (187) que la cocaïnomanie ne s'accompagne pas d'accoutumance, mais d'hypersensibilité à la cocaïne. Tout dernièrement, TATUM, SEVERS et COLLINS (188) ont apporté une théorie de la morphinomanie basée sur la dissociation des propriétés des toxiques, les propriétés excitantes s'exagérant dans le morphinisme, alors que les dépressives s'atténuent. Les premières seraient en outre plus durables que les secondes, de sorte qu'il faudrait des doses de plus en plus massives pour les apaiser ; et l'action excitante de ces doses subsisterait longtemps, s'ajoutant à celle des doses antérieurement reçues.

Ne déterminant pas d'accoutumance, la génomorphine ne doit pas à priori, développer de toxicomanie. L'observation le vérifie chaque jour. Les malades soumis à la cure de génomorphine à la clinique d'Esquermes n'ont jamais éprouvé le classique « besoin ».

Aussi la génomorphine constitue-t-elle le médicament de choix dans la cure de démorphinisation, en cas d'insomnie ou de « besoin ».

DUPOUY l'emploie systématiquement à l'Hôpital Henri-Rousselle. Il a désintoxiqué ainsi déjà une centaine de morphinomanes et d'héroïnomanes. Quant à nos malades personnels, ils ne sont jamais devenus génomorphinomanes.

II.- Jusquiame, Scopolamine et Génoscopolamine

A. — Action physiologique.

Il y a lieu de distinguer les effets sédatifs de la jusquiame et de la scopolamine sur l'excitation généralisée, de leurs actions électives.

La scopolamine fut expérimentée sur le singe par GLEY et RONDEAU (80), MAIRET et COMBEMALE (81), et sur l'homme

par KLUMKE (189), en 1887 et 1889. Ces auteurs avaient noté qu'elle produisait des hallucinations, bientôt suivies de sommeil. MASSAUT observait au contraire à la même époque un impérieux besoin de mouvement, puis des convulsions. C'est à MAGNAN (82) que revient l'honneur d'avoir, non seulement limité les indications thérapeutiques de cet agent et fixé sa posologie, mais encore décrit définitivement son action physiologique. Voici, résumée, sa description :

Après une injection de 1 milligr. de bromhydrate de scopolamine, on observe que :

10 minutes après : l'agitation cesse, la force musculaire diminue, le sujet titube.

20 minutes après : il ne peut plus se lever, sa voix faiblit.

30 minutes après : il s'endort.

Ce sommeil se prolonge de 5 à 10 heures ; le réveil est normal, l'agitation reprend après une demi-heure. Durant 2 ou 3 jours, persistent de la tachycardie, de la mydriase ; les sécrétions demeurent pauvres, la bouche sèche.

BERGER a montré depuis lors (167) que de très faibles doses (un demi milligramme), produisaient une vaso-constriction cérébrale marquée.

La scopolamine exerce, comme d'ailleurs l'hyosciamine, une action inhibitrice élective sur l'excitation des systèmes extra-pyramidaux. Nous avons donné plus haut un aperçu historique des principaux travaux cliniques. Les expériences et mesures de FROMENT, DELORE et JUILLARD (115) (190) (191) ont mis en évidence son effet dinamogénique dans la maladie de Parkinson. MAGALHAES LEMOS (192) a étudié son influence sur la réflectivité dans le même syndrome. DELMAS-MARSALET a montré (193) (194) qu'elle diminuait les réflexes de posture, et, à forte dose, compromettait l'équilibre.

Bref, elle affaiblit tous les automatismes mésocéphali-

ques, libérés dans les syndromes suivants : rigidité décérébrés, raideur parkinsonienne, spasme de torsion, athétose, chorée, myoclonies, tremblements intentionnels.

On la considérait comme sans action sur le système pyramidal. Un travail cité (122) de CROUZON et DESOILLE donne l'opinion contraire. CLAUDE et DELMAS-MARSALET ont établi en revanche qu'elle ne modifiait par les attitudes cataleptiques.

Sur les systèmes végétatifs, l'action de la jusquiame et de la scopolamine est parallèle à celle de la belladone et de l'atropine. Ce sont des inhibiteurs du système parasympathique. De là découlent toutes leurs propriétés. Nous renvoyons pour les détails aux traités classiques de LAIGNEL-LAVASTINE (195) et de GUILLAUME (196). En quelques mots, elles paralysent les pupilles en mydriase, accélèrent les battements cardiaques, élèvent la tension artérielle, relâchent les muscles lisses du tube digestif, ceux du corps de la vessie ; ils relâchent également les fibres constrictrices du col utérin, augmentant ainsi l'efficacité de la contraction du corps, mesurée à l'hystérogaphe au cours de l'accouchement, d'après SCHIKELÉ (197).

Enfin, la scopolamine, comme l'atropine, diminue toutes les sécrétions, quelque soit l'appareil qui les stimule : spécialement les sécrétions lacrymales, nasales, salivaires, pharyngiennes, bronchiques et cutanées.

La génoscopolamine possède-t-elle toutes ces propriétés ? Depuis son apparition toute récente, l'on n'a encore déterminé son action pharmacodynamique exacte que dans un petit nombre de cas particuliers. Par exemple, les tracés hystérogaphe de TOUVET (151), et les tracés dynamométriques de LEDOS (148) sont tout à fait comparables à ceux qu'avait donnés la scopolamine. La seule différence réside dans ce

fait qu'ils ont été obtenus avec 2 à 3 milligrs. de génoscopolamine pro die, dose très éloignée des doses toxiques : la scopolamine n'agit pareillement qu'à la dose d'un demi-milligramme, déjà toxique pour de nombreux sujets.

Et l'égalité d'action que les auteurs précédents ont constatés dans ces deux domaines, nous l'avons retrouvée dans le cas d'une excitation généralisée. Les observations que nous rapportons ci-dessous sont exactement superposables au schéma de MAGNAN, relatif à la scopolamine ordinaire.

B. — *Intoxication aiguë.*

Rappelons que peu de temps après l'introduction de la scopolamine en thérapeutique, BRUCE en 1886, SERGENT en 1887, puis ADLER (110), KORN (111), et SCHOEFFER (112) signalaient des cas d'intoxication grave. KORN cependant avait vu absorber un centigr. de la drogue, sans empoisonnement mortel, par un homme, 1 gr. 50, par un chien. EMMINGHAUS (198) déconseille la scopolamine en cas de myocardite, NACKE (199) en cas de dénutrition. MARANDON DE MONTHYEL, à l'époque où se plaidait le procès du « restraints » accusait la scopolamine d'agir par stupéfaction, « comme la camisole de force du cerveau ».

Quels sont les symptômes d'intoxication aiguë par la jusquiame et la scopolamine ? D'abord l'asthénie musculaire et le sommeil toxique décrit par MAGNAN ; parfois, surtout chez l'enfant, les convulsions décrites par MASSAUT, parfois les hallucinations décrites par KLUMKE (189). Ensuite, dans la sphère extra-pyramidale, la perte de l'équilibre par diminution du tonus postural décrite par DELMAS-MARSALET (193) (194). Enfin dans la sphère végétative, ses effets toxiques sont superposables à ceux de l'atropine, bien connus : mydriase, troubles de la vue, sécheresse de la bouche, aphonie, lipo-

thymies, tachycardie, prurit, érythème, paralysie vésicale et rectale, anurie.

La génoscopolamine est environ 250 fois moins toxique pour l'homme que la scopolamine. C'est dire qu'à moins de l'employer à très haute dose, ou de l'imposer à des malades affaiblis, on n'observera jamais d'intoxication. Une seule fois au cours de nos essais, nous avons atteint la dose toxique ; voici dans quelles circonstances :

Mme CHA..., 35 ans, (voir ci-dessus l'explication des abréviations) était entrée à H. R. avec le diagnostic : état mélancolique. Sur ce fond dépressif, s'organise un *délire* pauvre, basé sur des interprétations : « une voisine jalouse lui avait semblé la menacer ». E. soma. négatif. Pas de déséquilibre végétatif : R. O. C. normal. Amélioration sous l'effet d'une première série G. M. - G. S. (B). Rechute. 2e série semblable sans effet. La malade refuse de s'alimenter et s'affaiblit. Apparaît alors une *stéréotypie* : elle demeure toute la journée debout auprès de son lit, immobile. Il en résulte un œdème des jambes qui dégénère en phlébite. Pour l'immobiliser dans son lit, bien qu'elle ait reçu déjà des doses considérables d'hypnotiques, nous n'hésitons pas à lui administrer par différentes voies 7 milligrs. de G. S. 5 heures plus tard, elle est fatiguée, somnole, abrutie, et vomit. Mydriase nette, tachycardie à 120, pouls petit, pâleur, température 37°2. Par un traitement anodin, le malaise se dissipe ; il n'en reste plus trace le lendemain.

Quelles conséquences aurait eu l'ingestion de 7 milligrs. de scopolamine ? Le dixième de cette dose était capable de tuer cette malade, affaiblie par l'inanition, l'infection, et la fatigue d'une station debout ininterrompue.

*
**

C. — *Intoxication chronique.*

On ne décrit guère une intoxication chronique par la jusquiame et la scopolamine. L'abus prolongé de ces drogues

n'en produit pas moins une déchéance générale de l'organisme. Moins toxique que la scopolamine, la génoscopolamine peut être employée d'une manière plus continue. Nous n'avons jamais rien observé chez nos malades qui put être rattaché à une intoxication chronique par la génoscopolamine, exception faite du cas suivant :

Mlle LAC..., 18 ans, (A. V.) est atteinte d'un *syndrome parkinsonien*, avec *troubles graves du caractère*. Le sédatif qui lui réussit le mieux est la scopolamine, 15 jours par mois, à la dose journalière de un demi-milligr. Nous tentons la G. S. Amélioration remarquable dès qu'on atteint la dose de 3 milligrs. : la malade, confinée auparavant dans son lit, se lève et s'occupe. Augmentation de la dose jusqu'à 6 milligrs., dose que nous maintenons une quinzaine, désireux de voir disparaître les troubles en totalité. Un jour, la malade se plaint de céphalées. Aucun signe d'intoxication aiguë. Léger œdème, discrète albuminurie, qui cèdent en quelques jours au régime, après la suppression du médicament.

Peut être ces troubles lui étaient-ils complètement étrangers : pour être impartial, nous les mentionnons, bien que nous ne les ayons observés qu'une fois.

*
**

D. E. — *Accoutumance et Toxicomanie.*

SEEGER, KNY, KOBERT, MARANDON DE MONTHYEL ont signalé l'accoutumance à l'hyoscine. UMPFENBACH a parfois même noté un véritable état de besoin chez les malades accoutumés. Ni dans les travaux antérieurs, ni dans nos observations, nous n'avons rien constaté d'analogue pour la génoscopolamine.

III. - Associations Jusquiame-Opium Morphine-Scopolamine, Génomorphine-Génoscopolamine

A. — Action physiologique.

Nous avons énuméré, à la partie historique, les travaux cliniques consacrés à ces associations, en insistant sur les conceptions de leurs auteurs. Sur l'excitation générale, leur effet a été magistralement étudié par TOMASINI (124) (125).

Résumons ici, d'après ZUNZ (169), les données actuelles de la physiologie sur ce point. L'expérience montre que les deux groupes d'agents renforcent réciproquement leurs effets. Ce renforcement n'est d'ailleurs pas fait unique en pharmacodynamie. Pour nous borner à l'action renforçante de la morphine ou de la scopolamine, signalons que :

1° — Tous les anesthésiques généraux ont leur effet renforcé par la morphine ou la scopolamine. Ces agents, associés, rendent narcotiques des doses de Protoxyde d'Azote qui ne l'étaient pas seules (MADELUNG).

2° — L'action hypnotique du chloral, de l'uréthane, est augmentée, un peu par l'addition de scopolamine, beaucoup par l'addition de morphine (KOCHMANN).

3° — La morphine et le sulfate de magnésie renforcent réciproquement leurs effets sédatifs, dans la proportion de 5 à 1, d'après GWATHNEY (200).

Le renforcement des hypnotiques par la belladone est connu depuis longtemps. SCHNEIDERLIN, en 1900 signale pareil effet avec la scopolamine. KOCHMANN obtient en 1903 la narcose par l'association de deux doses non narcotiques de morphine et de scopolamine. Une dose non narcotique de

scopolamine endort un sujet qui avait reçu une injection de morphine (HAUCKOLD), ou ingéré du pantopon (HOENI).

Quant au mécanisme de ce renforcement, BURGI le voit dans le fait que les deux drogues agissent simultanément sur des centres différents qui concourent à produire la narcose. KOCHMANN considère que, parmi leurs multiples actions physiologiques, il en est de sédatives et d'excitantes : or les premières s'ajoutent entre elles, tandis que les secondes se détruisent.

Dès son apparition, la génoscopolamine a été essayée comme adjuvant de la morphine. Nous avons cité plus haut les monographies de TOUVET (151) et VAISSIER (152), consacrées à l'association génoscopolamine-morphine, respectivement dans les anesthésies obstétricales et chirurgicales.

Nous sommes le premier qui avons employé l'association génoscopolamine-génomorphine. Nous l'administrons sous trois formes :

1° — Injection journalière d'une ampoule de 4 centigrs. de génomorphine à 15 heures ; administration par la bouche de 40 gouttes de la solution de génoscopolamine, le matin à 7 heures et le soir à 23 heures. Le sujet reçoit donc un sédatif toutes les huit heures, la dose de 4 centigrs de génomorphine étant intercalée entre les deux demi-doses de génoscopolamine (2 milligrammes). L'effet obtenu avec cette méthode ne subit pas d'interruption: il atteint son maximum vers minuit, assurant le sommeil du sujet, ...et le repos des autres malades.

On peut la qualifier d' « alterne », « en trois temps », « intercalaire ». Nous la désignons, dans les observations où nous y avons recours par l'abréviation « Géno I » ou G. M. - G. S. (I). Elle est d'application parfois difficile en cas d'insuffisance de personnel. Aussi avons-nous fait préparer par

la Pharmacie de l'Hôpital Henri-Rousselle les deux potions suivantes, n'exigeant qu'une manipulation par jour :

2° A - (Géno A ou G. M. - G. S. « A »)

Génoscolomine base	Quatre milligrammes
Génomorphine base	Deux centigrammes
Sirop simple	10 grammes
Eau distillée.	Q. S. pour 30 grammes

3° B - (Géno B ou G. M. - G. S. « B »)

Génoscolomine base	Deux milligrammes
Cénomorphine base	Six centigrammes
Sirop tartrique	10 grammes
Eau distillée	Q. S. pour 30 grammes

Ces potions sont prises en deux fois dans la journée, moitié le matin, moitié le soir.

Ces trois traitements « Géno I, A, B » nous ont donné des sédations hors de comparaison avec les résultats obtenus par les méthodes habituelles.

B. — Intoxication aiguë.

La morphine, et la scopolamine, comme la morphine et l'atropine, sont antagonistes quant à leurs actions sur le système végétatif et la circulation : nous l'avons rappelé plus haut. L'une sert d'antidote à l'autre.

Aussi est-il admis depuis longtemps que l'on peut rectifier les effets d'une forte dose de morphine sur un sujet prédisposé par l'adjonction de scopolamine. Nous ne reproduirons pas l'exposé historique sommaire, (que nous avons esquissé à sa place), de cette idée dans les anesthésies obstétricales et chirurgicale : les auteurs cités ont pour la plupart cherché tout d'abord à atténuer la toxicité d'un agent par l'autre ; ils ont eu alors l'agréable surprise de constater qu'ils n'amoindrissaient pas ainsi son efficacité, bien au contraire.

On estime aujourd'hui à leur juste valeur les conditions favorables dans lesquelles se place un praticien qui, à

l'exemple de TOMASINI, recourt systématiquement à une telle association. Nous n'avons pas eu à regretter, pour notre part, de l'avoir employée largement sous sa forme moderne : génomorphine-génoscopolamine, car :

Non seulement nos traitements mixtes ont calmé des excitations contre lesquelles les sédatifs les plus puissants étaient demeurés sans action ; mais, en outre, ils ne nous ont pas causé un seul cas d'intoxication : jamais, nous n'avons observé le moindre symptôme tel que myosis ou mydriase, sécheresse de la bouche, vomissements, vertiges, malaise, palpitations, tachycardie, dérobement des jambes, abrutissement par effet stupéfiant.

C. D. E. — *Intoxication chronique, Accoutumance, Toxicomanie.*

Elles n'ont jamais été observées.

PARTIE CLINIQUE

I. - Classification des Excitations

La séméiologie des excitations est un peu négligée dans les ouvrages cliniques. COLOLIAN le déplorait déjà en 1898 (201). Tous les syndromes d'excitation, nous l'avons dit dans notre avertissement, n'ont au fond qu'un caractère commun, une vraie définition pratique : ils s'apaisent sous l'influence de médications identiques, les médications sédatives.

Comment les classer ? COLOLIAN proposait une classification étiologique. Il distinguait l'excitation dans les folies toxiqués (alcoolisme, morphinisme) et les folies organiques (paralysie générale, démence sénile), de celle des psychoses aiguës : manie, délire aigu, aussi bien qu'hystérie, épilepsie, chorée, épisodes délirants des dégénérés. Cette classification, à notre avis, n'apporte aucune clarté pour les recherches thérapeutiques. Nous adopterons la suivante, purement symptomatique, puisque ce sont des symptômes et non des maladies que nous verrons se modifier sous l'influence de la thérapeutique.

Nous distinguons les excitations simples des excitations complexes. Pour parler un langage d'une rigueur anatomique, il faudrait réserver cette qualification de simple à l'excitation d'un neurone isolé. La clinique neuro-psychiatrique ne saurait prétendre avant longtemps à une semblable précision. Contentons-nous d'appeler simples les excitations que la clinique ne nous montre guère dissociées hors de circonstances exceptionnelles. Les excitations complexes seront

alors des syndromes cliniques qui se résolvent en une somme d'excitations simples.

En outre, nous séparons les excitations portant sur les fonctions de relation de celles qui frappent les fonctions végétatives. Une troisième classe sera formée d'excitations mixtes. Voici la liste des excitations, numérotées au passage, en commençant par les plus simples de la vie animale.

A. — *Vie animale (Système nerveux cérébro-spinal).*

La plus pauvre des excitations est celle qui atteint l'élément nerveux d'un seul muscle, lequel se contracte en permanence : c'est la *contracture* (I) de la myosite. Un processus analogue, plus étendu, produit les contractures des arthralgies, des névrites, des péritonites, des méningites, du tétanos, de l'intoxication par la strychnine. La contracture est réalisée aussi par une lésion pyramidale libérant le tonus des neurones périphériques.

Voisine de la contracture est l'*hypertonie* (II), d'origine extra-pyramidale. Elle se distingue de la précédente par des caractères bien connus, dont nous rappelons un seul : sa plus grande variabilité d'un instant à l'autre. Et les hypertonies sont parfois difficiles à diagnostiquer du *négativisme catatonique* (III), des *stéréotypies d'attitude*, très variables d'un moment à l'autre.

Plus élevées que ces excitations permanentes, sont les excitations mobiles dans le temps, les formes périodiques d'abord. A la contracture correspond la *trépidation épileptoïde* (IV) ; à l'hypertonie, le *tremblement du type parkinsonien* (V) ; aux stéréotypies d'attitude, les *stéréotypies de mouvements* (VI).

Gravissons encore un degré dans la hiérarchie des fonctions. Nous rencontrons successivement les *myoclonies* (VII),

les *mouvements choréïques* (VIII), les *mouvements athétosiques* (IX), excitations localisées anatomiquement dans les noyaux gris centraux.

Quand l'écorce est en jeu, les excitations se présentent infiniment plus variées, plus nuancées. La *crise épileptique* (X) réalise l'excitation corticale extrême et globale. Toute la gamme des équivalents comitiaux : *vertiges* (XI), *somnambulisme* (XII), *fugues* (XIII), voire raptus anxieux, assure la transition entre ce grand syndrome organique et les excitations purement psychiques dont ils ont les apparences ; là se classe encore la *crise hystérique* (XIV).

L'excitation psychique généralisée, par abréviation excitation généralisée, a pour type *l'accès maniaque* (XV.). Sans le décrire, rappelons qu'il comprend les excitations partielles suivantes : intellectuelle (*fuite des idées*) (XVI), affective (*euphorie*), *affaiblissement du sens moral* (XVII), psychomotrices *instabilité* (XVIII), *hypermimie* (XIX), *logorrhée* (XX), *onanisme* (XXI). L'excitation maniaque se distingue des autres excitations psychiques par ce qu'elle est : 1° pure (de tout élément non psychique); 2° proportionnelle : les excitations partielles dont elle se décompose sont d'intensités égales.

On rencontre, en dehors de l'excitation maniaque et de ses éléments : *l'excitation psycho-sensorielle de l'onirisme* (XXII); l'excitation intellectuelle des *obsédés* (XXIV), des délirants, depuis *l'automatisme hallucinatoire* de DE CLÉRAMBAULT (XXV) jusqu'au *délire d'interprétation* du type SÉRIEUX-CAPGRAS (XXVI) ; *l'excitation psycho-motrice des hébéphréniques* (XXVII), des *épileptiques* (XXVIII), des *séniles* (XXIX) et des *paralytiques généraux* (XXX). Mais il rare que ces dernières formes se montrent pures de tout élément végétatif.

B. — *Vie végétative (Système nerveux sympathique).*

Précisons que nous entendons par excitation d'une fonction végétative l'exacerbation d'un processus physiologique d'ordre végétatif, et non l'excitation des seuls neurones sympathiques et parasympathiques.

Ainsi la *douleur* (XXXI) nous semble la plus simple des excitations végétatives. DUMAS s'arrête, semble-t-il, à cette assimilation (202). *L'angoisse* (XXXII), dont une description classique a été donnée par DEVAUX et LOGRE (203) est une seconde forme d'excitation végétative. Elle s'apparente à la première et aux *cénestopathies* (XXXIII), excitations quasi-hallucinatoires de la sensibilité générale.

Dans la même classe, nous rangeons encore une série de syndromes locaux, douloureux et angoissants : *l'Angor* (XXXIV), la *crise d'Asthme* (XXXV), les spasmes digestifs (*aérophagie* (XXXVI), *constipation* (XXXVII)), la *dysménorée* (XXXVIII), les *coliques hépathique* (XXXIX) et *néphrétique* (XLII) (XL), la *migraine* (XLI) ; les excitations sécrétoires : *larmes* (XLII), *sialorrhée* (XLIII), *sueurs profuses* (XLIV). Elle englobe aussi l'excitation génitale *satyriasis* (XLV) et *nymphomanie* (XLVI), et un syndrome courant, *l'insomnie* (XLVII).

On connaît l'actuelle conception des troubles nerveux végétatifs : ceux-ci résulteraient d'une excitation anormale d'un des systèmes ortho ou para-sympathique : *sympathicotonie* (XLVIII) ou *vagotonie* (XLIX). GUILLAUME (201) décrit une *crise sympathicotonique* (L), crise sui generis, ressemblant à la fois à l'angoisse, à l'accès maniaque à l'agitation des basedowiens, à l'état de besoins des morphinomanes. Le schéma vague-sympathique ne doit pas recouvrir, à notre

sens, dans une étude à tendances thérapeutiques, la liste entière des individualités cliniques énumérées ci-dessus.

C. — *Excitations mixtes.*

Elles sont innombrables. Parmi les plus courantes dans les services de Psychiâtrie, citons :

1° *l'anxiété mélancolique* (LI), fond d'angoisse, activité intellectuelle excessive, sous la forme d'obsessions ou de délire secondaire, excitation sécrétoire ;

2° *l'agitation hébéphréno-catatonique* (LII) : stéréotypies d'attitudes et de mouvements, délire, excitation psycho-motrice intermittente (impulsions), raptus anxieux sur un fond d'indifférence ;

3° *l'agitation épileptique* (LIII), déjà analysée ;

4° *l'éthylisme subaigu* (LIV) : onirisme, tremblement, excitation anxieuse et sécrétoire ;

5° *l'agitation des parkinsoniens anciens encéphalitiques* L(V) ; hypertonie, tremblement, vagotonie, sialorrhée, excitation génitale, insomnies ;

6° *les excitations paralytiques* (P. G.) (LVI), *sénile* (LVII), *basedowienne* (LVII).

Dans nos observations, nous indiquons *en italique* devant laquelle de ces formes on est en présence, sans la définir chaque fois. Nous suivons l'ordre qui vient d'être établi. Inutile de faire remarquer donc que les premières formes sont loin d'être les plus importantes, l'immense majorité des malades traités dans les services de Psychiâtrie appartenant aux formes maniaque, anxieuse, délirante, hébéphréno-catatonique, sur lesquelles nous insistons plus longuement.

Il nous reste à laisser la parole aux faits, après ces diverses considérations dont le but est de leur donner leur juste

valeur. Mais une difficulté surgit encore dans la rédaction des observations. Comment rendre l'intensité de l'excitation traitée ? Nous venons de nous expliquer sur la qualité de ces excitations, de préciser le sens de notre terminologie. Est-il possible d'apporter semblable exactitude dans l'appréciation de l'intensité ?

On connaît la notation proposée par TOULOUSE en 1900 (204), et employée par MEUNIER (205). Toutes les heures, pour chaque malade, on note s'il a été agité, calme, ou a dormi, pendant l'heure écoulée, respectivement par les valeurs: + 1, 0, -- 1. On obtient ainsi, soit une courbe, soit un chiffre (somme algébrique des notes de 24 heures), définissant l'intensité de l'excitation. Nous n'avons pas eu recours à ce système, très ingénieux. Nous nous contentons de rendre, avec les ressources du langage ordinaire, les faits observés, en notant l'heure en regard quand il sera nécessaire.

II. - Observations

CROUZON et DESOILLE, nous l'avons signalé, ont amélioré par la scopolamine des *contractures* d'origine pyramidale. Voici un cas d'*hypertonie* parkinsonienne totalement inhibée par la génoscopolamine :

Mlle LAC..., 18 ans, (A. V.), (déjà citée dans la partie physiologique), *syndrome parkinsonien d'origine encéphalitique avec perversions*. Traitée par la génoscopolamine, à la dose d'un demi-milligr., 15 jours par mois, cette malade ne quittait pas son lit, et, dans l'intervalle des séries demeurait prostrée, rigide, sans faire un mouvement. Amélioration remarquable avec la G. S. dès qu'on atteint la dose journalière de 3 milligrs. : la malade se lève, s'occupe ; elle se tient droite, l'*hypertonie* a presque totalement disparu.

En revanche, la génoscopolamine est demeurée sans action sur les *stéréotypies d'attitude* des catatoniques. Exemple :

Mlle CAS..., 25 ans (A. V.), pseudo-hypertonie en flexion d'origine *négativiste* ; malade très typique, ayant fait l'objet d'une présentation à la Société Médico-Psychologique avec un examen électrique de BOURGUIGNON (206). Aucune sédation sous l'influence de la G. S.

Le *tremblement parkinsonien*, comme l'hypertonie, réagit bien à la G. S., mieux dans l'ensemble qu'à la scopolamine. Ainsi :

Mlle LED..., 19 ans, (H. R.), *syndrome parkinsonien post-encéphalitique complet* : *hypertonie* (peu marquée), *hémi-tremblement*, *sialorée*, *perversions*, *excitation génitale*. Jamais traitée sinon par des anti-infectieux. A la deuxième injection de G. S. (1 milligr.), le *tremblement* cesse pendant les 12 heures de la journée, ainsi que la *salivation* pathologique.

Les *stéréotypies de mouvements*, comme les *stéréotypies d'attitude* sont rebelles à tout traitement sédatif. Exemple :

Mme MAR..., 40 ans (A. V.), apparence de syndrome anxieux, semi-mutisme, *gémissement stéréotypé* : la malade le pousse rythmiquement jour et nuit. Série de 7 ampoules de G. M. de 4 centigrs., afin d'agir sur l'anxiété apparente. La malade *dort mieux*, mais le jour, le *gémissement* persiste.

Nous avons amélioré par la G. S. des mouvements athétosiques :

Mlle BAY., (malade personnelle), 3 ans, *mouvements athétosiques* congénitaux, généralisés, réalisant le tableau du *spasme de torsion* ; alimentation difficile ; la marche et la parole ne semblaient pas devoir apparaître. Pas d'amélioration sous l'action d'un traitement spécifique, ni d'une cure de belladéal. La G. S. à la dose de 5 gouttes par jour (un quart de milligr.) amène une sédation sinon totale, du moins suffisante pour permettre l'éduca-

tion des mouvements des membres supérieurs, et une alimentation meilleure.

Mlle DRA., 19 ans, (H. R.) syndrome neurologique complexe : crises de *céphalées* violentes, crises d'*anxiété*, *mouvements choréïformes*, excitation sécrétoire (*larmes*, *sialorrhée*), halètement par intervalles, réflexes achilléens abolis, mydriase, R. O. C. : 92/48, très exagéré; imbécilité. Méningite purulente dans les antécédents, stase papillaire : le diagnostic d'hypertension intracrânienne avait été porté. A titre de sédatif du vague, nous prescrivons une série de G. S. (1 milligr. par jour). Après une semaine, tous les troubles avaient disparu, en particulier les *mouvements choréïformes*.

Nous n'avons pas traité d'*épileptiques*, la Phényléthylmalonylurée s'avérant comme la médication spécifique de tous leurs troubles.

*
**

La grande agitation maniaque réagit remarquablement à une injection sous-cutanée de G. S. (1 ou 3 milligrs.). On assiste à une scène tout-à-fait comparable à celle dépeinte par MAGNAN pour le cas de l'hyoscine (1 milligr.) ; mais, alors que l'action est égale ou plus énergique, la toxicité est bien moindre.

Mme GOD., 30 ans, (H. R.) arrive en plein *accès maniaque*; c'est le 5^e; elle a brisé des vitres, commis des violences. Elle hurle à tue-tête plusieurs heures de suite. A midi, injection de G. S. (3 milligrs.). Elle se calme, se couche; à midi 35, elle se retourne mollement dans son lit, sans voix, les paupières lourdes, souriant à peine entre ses baillements. Les jours suivants, le calme se maintient grâce à un traitement G. M. - G. S. (A).

Mlle SCH., 25 ans, arrive également à l'H. R. dans une crise de *manie* puerpérale, 12 jours après un accouchement : *fuite des idées*, *logorrhée*, absence totale d'attention, *hyperminie théâtrale*. A 20 heures 25, elle lutte furieusement contre plusieurs infirmières qui tentent de la deshabiller. On lui injecte 3 milligrs.

de G. S. A 20 heures 50, elle somnole calmement, se frotte les yeux quand on l'approche, répond à voix basse. Accalmie qui se maintient toute la nuit.

De même, Mme AHM..., 35 ans (H. R.) incommode tout un dortoir par sa *logorrhée* incoercible, le reste du syndrome maniaque étant peu accusé. A 11 heures, injection de 3 milligrs. de G. S. A 11 h. 40, silence; à 13 heures, sommeil jusqu'à 16 heures. La logorrhée reprend à 18 heures. (7 heures de calme).

La génoscopamine et la génomorphine ne sont pas seulement des médications d'urgence. Peu toxiques, surtout dans les préparations mixte (I), (A) et (B), elles sont capables de maintenir calmes des maniaques pendant une semaine.

Mme CLE..., 45 ans, (A. V.), intermittente, depuis plusieurs mois demeure très excitée; *excitation maniaque typique* : elle est malpropre, couverte d'oripeaux, chante des refrains obscènes et *se masturbe*; *insomnie* habituelle. On la soumet au traitement mixte (I) : le 1^{er} jour, excitée de 19 à 22 h. et de 1 à 2 h., dort 3 h.; le 2^e jour, excitée plusieurs heures le matin, l'après-midi et la nuit; le 3^e jour, excitée la plus grande partie de la journée; le 4^e jour, calme sauf 2 h. l'après-midi. Dort 4 h. 30, puis reste calme; le 5^e jour, calme le jour, dort toute la nuit; le 6^e jour, jette son médicament dans le dortoir, calme le reste du temps, dort 5 h.; le 7^e jour, un peu excitée le soir, calme le reste du temps, dort toute la nuit.

Bref, sédation très nette à partir du 4^e jour : TOMASINI avait obtenu un résultat identique en 1905, par une méthode analogue.

La malade suivante, Mme RRS..., 35 ans, (A. V.) nous a permis d'établir la supériorité de la G. S. sur la génohyosciamine dans *l'excitation maniaque*, à doses égales. *Agitation, grossièreté, violences* le jour; *insomnie* absolue la nuit. Sédation faible avec une injection journalière de 1 milligr. de génohyosciamine : agitation diurne peu modifiée, insomnie 5 nuits sur 7, les autres nuits, sommeil de 4 et de 2 heures. Série de G. S. : apaisement diurne plus marqué, sommeil respectivement de 5, 5, 5, 5 et demi, 5 et demi, 2, et 5 heures, les 7 nuits de la semaine.

Sédation des insomnies, excitation maniaque diurne peu modifiée chez Mlle OPP..., 19 ans, (A. V.), grand *accès maniaque*, *hyperactivité*, *graphorrhée*, insolence, sous l'influence de 2 milligrs de G. S.

La conclusion qui se dégage de ces observations, et de nombre d'autres tout à fait semblables, est la suivante : *la G. S., à la dose anodine de 2 ou 4 milligrs., jugule l'excitation maniaque aussi énergiquement, sinon plus, que l'hyoscine (un demi ou 1 milligr.) sans présenter à ces doses le moindre danger.*

*
**

Voici un succès moins radical, intéressant néanmoins, dans un cas d'excitation psycho-sensorielle (*hallucino*se).

Mme BUS..., 38 ans, (H. R.) est atteinte d'un sarcome du toit de l'orbite gauche, qui irrite l'écorce voisine, réalisant le syndrome suivant : *céphalées* atroces (nous décrirons plus loin comment elles ont cédé); irritabilité extrême, *hallucinations de la vue et de l'ouïe* : « des visages grimacent dans l'embrasure de la fenêtre, on lui lit un texte sans arrêt ». E. soma. négatif. R. O. C. normal. Pas de sédation avec les hypnotiques habituels : bromure, chloral, gardénal. Série de G. M. (injection de 4 cgrs pendant 3 jours); puis traitement G. M. - G. S. (B). « Les lectures cessent dans ses oreilles, les apparitions sont réduites à leurs contours, comme des ombres ».

Sur les délires systématisés, peu de résultats : nous enregistrons la même résistance de la part de l'excitation motrice secondaire. Effet indirect, appréciable néanmoins, sur une obsession.

Mme RIB..., 30 ans, (H. R.), est atteinte d'un syndrome psychasténique fruste : elle a l'*obsession* de se pendre. obsession qui n'est jamais réalisée en impulsion, mais qui retentit sur tout le psychisme, produisant une dépression secondaire. Causes pro-

lables : surmenage, troubles végétatifs (faciès myxoédémateux, *dysménorrhée*, mydriase, *sympathicotonie* marquée. Sédation sous l'influence du repos et d'une série de gènesérine (5 granules pro die). Pas de rechute depuis à notre connaissance.

Voici un cas d'excitation motrice symptomatique d'une psychose évolutive, en l'espèce l'hébéphrénie, particulièrement démonstratif de l'inefficacité de tous les traitements :

Mlle RIC..., 25 ans, (H. R.), se présente comme une grande maniaque : *excitation verbale et mimique* poussées à l'extrême, violences, refus l'aliments. Mais les propos mystiques, traduction d'un délire actif, font rectifier le diagnostic ; il s'agit d'une *grande agitation hébéphrénique*. Cette malade reçoit en quelques heures : 40 gouttes de somnifène, 10 cgrs de gardénal, 4 grammes de chloral, 4 grammes de KBr, 3 milligrs. de génoscopolamine, sans la moindre sédation. Mort par syncope le lendemain, au milieu d'une crise furieuse, quand on veut l'alimenter artificiellement.

Résultat négatif que nous signalons néanmoins, pour qu'on ne soit pas surpris de quelques échecs dans les excitations secondaires.

*
**

Dans la sphère végétative, nous avons obtenu, comme avant nous POLONOVSKI (158) (159), des sédations remarquables de *phénomènes douloureux*. Voici trois cas dans lesquels les algies traitées sont classiquement considérées comme rebelles à toutes les médications sédatives. Les deux premiers se rapportant à deux malades dont l'observation sommaire a été rapportée déjà plus haut :

Mlle DRA..., 19 ans, (H. R.), syndrome d'hypertension intracranienne, *céphalées* atroces, *vagotonie*, etc... Sédation totale des *céphalées*, sous l'action de la G. S. (1 milligr. par jour).

Mlle BUS..., 38 ans, (H. R.), sarcome de l'orbite, *céphalées, hallucinose, insomnie*. Aucun résultat avec les sédatifs habituels, chloral, bromures, laudanum, gardénal. Le traitement mixte G. M. - G. S. (B) apaise les douleurs en quelques jours et procure à la malade un sommeil de 14 à 16 heures par jour. A la suite de ce traitement, rémission et sortie.

Ce n'est plus une céphalée, mais des *douleurs d'un cancer de l'utérus inopérable*, étendu, que souffrait Mme BRA..., 45 ans, (A. V.). Autour de ces violentes algies du plexus sacré, elle avait organisé tout un délire : « c'était une constipation sans cesse accrue qui la torturait ainsi ». Gémissements continuels, *insomnie*. Sédation, retour du sommeil sous l'influence d'une série de G. M. (4 cgrs par jour). Plusieurs séries ont été faites, sans que la malade manifeste ni accoutumance ni toxicomanie.

Ce cas de Mme BRA..., peut être présenté aussi comme une *cénestopathie*, puisque cette malade éprouvait une sensation fausse dans sa nature et sa localisation, (bien que cette sensation ait été basée sur un fait hélas trop réel : l'envahissement du plexus sacré).

Les *sueurs profuses* des catatoniques, comme celles des tuberculeux, ont bien réagi à la génohyosciamine. Exemples :

Mme LEF..., 25 ans, (A. V.); *syndrome catatonique* caractérisé par de la flexibilité cireuse avec *attitudes cataleptiques*. *Sialorée* : un filet de salive s'écoule sans arrêt de la bouche. *Sueurs abondantes* : la malade, trempée, doit être changée maintes fois par jour. La salivation et la peau redeviennent normales après 3 injections de 1 milligr. de génohyosciamine. Aucune action sur le reste du syndrome catatonique.

Nous avons déjà cité le cas de Mlle CAS..., 25 ans; *syndrome catatonique* rebelle à toutes les médications. *Sueurs* formant un *semis de gouttelettes sur tout le corps*. Même arrêt immédiat.

Nous avons également signalé plus haut que la salivation de Mlle LED..., *syndrome parkinsonien d'origine encéphalitique*, avait cédé comme le tremblement à la G. S. après quelques jours (1 milligr. par jour).

Le problème de l'insomnie est un de ceux qui préoccupent le plus le praticien, mais aussi l'un de ceux sur lesquels il possède le moins de données précises. Depuis les études de MICHELSON (207), LAHUSEN (208), l'on n'a guère acquis d'indications thérapeutiques certaines dans l'insomnie. MAURICE DE FLEURY (209) proscrivait tous médicaments, assurant que le sommeil était sous la dépendance exclusive de la tension artérielle et du psychisme : l'exercice, la psychothérapie lui semblaient les plus sûres méthodes pour réduire l'éréthisme de ce dernier. Les hypnotiques ont été réhabilités par la suite, par FERRAND (210), KRESSER (211), et bien d'autres, innombrables, entre lesquels nous ne saurions faire un choix.

Nous ne donnons pas d'observations *d'insomnies* pures : ces dernières, à notre sens, sont très rares ; elles traduisent des lésions très localisées, du même ordre que celles qui sont responsables de certaines hypersomnies : encéphalite épidémique, tumeurs de la base, etc.... Mais, dans presque toutes nos observations, l'insomnie se surajoutait au syndrome principal d'excitation. Elle a cédé, *toujours la première*, au traitement du syndrome complet. Nous sommes donc porté à croire que l'insomnie, bien que syndrome d'excitation autonome d'ordre végétatif, est toujours, sauf l'exception signalée, associée à l'un des syndromes d'excitation que nous avons passés en revue. Quand elle se présente isolée, on devra rechercher ce dernier et le traiter par la médication appropriée. Cette conception, hâtons-nous de le préciser, n'a aucun prétenion explicative : elle n'est valable que pour la pratique.

*
* * *

Sur les syndromes vagotoniques purs et sympaticotoniques nous avons expérimenté respectivement l'action de la

génoscopolamine et de la génésérine. Dans la règle, voici ce que nous avons observé : *les gros signes cliniques de ces deux formes de déséquilibre (myosis, spasmes digestifs, hypotension, R. O. C. exagéré) et (mydriase, crises d'angoisse, battements artériels exagérés, R. O. C. inversé, R. sol. net) ont cédé rapidement. L'état émotionnel, ou mental n'a pas été modifié.* Exemples :

Mme HEN..., (H. R.), 50 ans; grand déséquilibre, hypocondrie: elle croit avoir un mal de Pott; inactivité complète, mais elle persécute ses protecteurs; *crises hystériformes, crises d'angoisse; sympathicotomie marquée* : R. O. C. inversé, mydriase, éréthisme cardiaque. Après une série de génésérine, ces derniers symptômes ont disparu, le R. O. C. est devenu nul. La malade n'est pas améliorée au point de vue mental.

Mme STA..., 30 ans (A. V.), *excitation d'allure maniaque, hyperthyroïdie. Sympathicotomie nette.* R. O. C. inversé (56/64). Après une série de génésérine (5 granules par jour), R. O. C. positif : 74/68. Même état mental.

Mme MOR..., 45 ans (A. V.), psychose hallucinatoire chronique. *Sympathicotomie.* R. O. C. très inversé 60/134. Même amélioration physique, aucun changement mental.

Nous avons vu de même le R. O. C. de Mlle DRA..., hypertension intra-cranienne avec forte *vagotonie*, diminuer de 96/48 à 96/80 sous l'action de la G. S.

Le R. O. C. de Mme MAR..., 50 ans (H. R.), psychose hallucinatoire chronique *vagotonie*, est de même passé de 100/76 à 96/92.



Nous voici parvenu aux excitations complexes les plus fréquentes dans les asiles : *l'anxiété mélancolique pure.* d'une part, *l'excitation de forme maniaque ou anxieuse des hébéphréniques* de l'autre. Le nombre des malades traités

est trop important pour que nous donnions pour chacun une observation même très succincte, comme nous avons fait pour les excitations maniaques. D'ailleurs, ces malades étant des chroniques, ils ont été traités pendant des mois par la G. S. et la G. M., comme le reste de leur vie à l'asile par l'hyoscine ou le bromidia. Il serait matériellement impossible de transcrire leurs feuilles de surveillance pendant ces longues périodes. Nous sommes donc obligé de reproduire seules les conclusions.

Parmi les *mélancoliques anxieux*, les 10 malades traitées le plus longtemps ont été malades : AUB..., AUT..., CAP..., DUF., DUT., FIG., FLA., MEB., MAR., MOR., THE., (A-V). Elles ont reçu : soit des injections de 4 cgrs de G. M. au moment des paroxysmes ; soit des séries de traitements mixtes (forme B ou I). Jamais *aucune d'elles n'a présenté le moindre signe d'intolérance*. Dans le cours du traitement, *les crises anxieuses ont été jugulées presque toutes ; les malades ont bénéficié de quelques heures de sommeil au moins ; après trois ou quatre jours de traitement, un calme relatif a été obtenu chez toutes, à l'exception d'une seule, Mme AUT., qui s'est montrée rebelle à plusieurs mois de traitement ininterrompu*. L'effet, dans l'ensemble, a été bien meilleur que celui qu'on obtenait avec l'hyoscine, le bromidia ou le sédol ; l'accoutumance ne permettant pas de traiter des chroniques par la morphine, nous ne pouvons pas comparer les effets de notre traitement avec ceux de la cure morphonique prolongée (formule VOISIN par exemple).

Après des tâtonnements, *nous nous sommes arrêté à la formule « Géo B », qui nous a semblé à la fois plus commode et plus efficace que tous les autres traitements, et que toutes les autres méthodes d'association morphine-scopolamine et G. M. - G. S. Ses heureux résultats dans les cas très*

graves où nous l'avons mise à l'épreuve nous ont conduit à la considérer comme l'un des meilleurs traitements actuels de l'anxiété, comme un vrai spécifique de cette dernière. Nous avons déjà soutenu cette opinion, que l'association opium-jusquiame est le meilleur sédatif de l'anxiété, à deux reprises (212) (213).

*
* *

Les malades appartenant au second groupe de chroniques d'asiles (*excitations symptomatiques d'hébéphrénie ou de démence paranoïde*) se rangent en trois groupes selon le bénéfice qu'ils ont retiré du traitement.

Le premier groupe comprend des malades qui se présentent à l'examen comme des *anxieux*. Exemples : Mmes BON.. (A.V.), *anxiété diffuse* pantophobique, évolution par accès, *délire paranoïde* incohérent ; BLA... (A.V.), *délire d'auto-accusation* au cours de l'évolution d'un délire hallucinatoire chronique, *verbigération* ; DES... (A.V.), grand *délire paranoïde* ; YOU... (H.R.), psychose puerpérale, *délire incohérent*, discordance, *réaction pour la plupart anxieuses*. Toutes ces malades ont ressenti une amélioration rapide et marquée, sous l'influence d'un traitement mixte (Géno I, sauf la dernière : Géno B). La symptomatologie anxieuse s'est amendée dans sa totalité, même le délire secondaire. Les malades ont retrouvé des réactions normales, et se sont remises à s'alimenter et à travailler. Mais, après un temps plus ou moins long, l'affection évolutive première s'est à nouveau traduite par des troubles du comportement : les malades sont retombés dans l'anxiété, ou ont extériorisé leur délire d'une autre manière.

Donc, le traitement mixte G.M. - G.S. s'est montré spéci-

fique de l'anxiété, même lorsque cette anxiété était symptomatique ; il est demeuré impuissant contre les troubles intellectuels, et n'a pu enrayer la marche de la maladie.

Conclusions analogues avec le second groupe de malades, dont la symptomatologie se rapprochait de celle des *excités maniaques*. La G. S., ou le traitement mixte à prédominance de G. S. (A), a eu raison de toutes les crises aiguës d'agitation forcenée, moins aisément cependant que de celles des *maniaques vrais*. Citons les cas de Mmes VAC.. (A.V.), *excitation violente, cris incessants, note puérile* ; VAH.. (H. R.), *crises d'excitation violente, propos mystiques* ; BRE.. (A. V.), *hébéphrénie délirante, réactions violentes, impulsions, insomnie* ; RIC.. (H. R.), même tableau ainsi que VIA.. (H. R.), VAY.. (A. V.), TOU.. (A. V.), CAU (H. R.), etc... Ces malades ont incontestablement moins bien réagi que les maniaques traités pareillement dans la même salle ; *mais ils n'en ont pas moins joui durant le traitement d'un calme relatif et d'un sommeil suffisant* ; alors qu'il fallait un demi milligramme d'hyoscine pour produire semblable résultat.

Un troisième groupe enfin comprend les malades qui n'ont pas réagi au traitement, sauf pour leurs *insomnies, qui ont toutes été améliorées*. Il compte environ le dixième des malades traités. Ces malades l'étaient toutes depuis des années sans succès. L'une d'elle, Mme BRO... (A.V.), présentait un *délire de négation* consécutif à une psychose hallucinatoire chronique ; une autre, GIL... (A.V.), des *hallucinations de toutes les sensibilités*, des idées de transformation ; une autre, GER... (A.V.), des *sensations monstrueuses* de la sphère génitale. Mlle VEN..., 17 ans (A.V.), était atteinte de *catatonie* à évolution rapide, elle présentait des *stéréotypies d'attitudes et de mouvements* vraiment acrobatiques, épuï-

santes. Mme HUR.. (H. R.), psychose puerpérale ancienne qui n'avait cessé d'évoluer vers la démence précoce, arrivait au cours d'une crise paroxystique, etc...

Conclusion générale pour ce groupe : les malades ont d'autant *mieux réagi qu'ils étaient moins avancés dans l'évolution de la maladie, moins stéréotypés, qu'ils se rapprochaient davantage par leur symptomatologie des psychoses périodiques, que le délire tenait une moindre place dans cette dernière.*

*
**

Cette conclusion est valable pour les excitations symptomatiques de démence sénile, comme pour celles symptomatiques de démence précoce. *Les malades présentant de l'anxiété pré-sénile : DUT., MOR., FIG., etc... ont vu cette anxiété diminuer sous l'influence du traitement mixte (B). Les agitations d'allure maniaque, psycho-motrices, coléreuses (CAP., LOL.), ont également rétrogradé quoique moins complètement que les premières au traitement Géo A. Au contraire les malades tout à fait démentes (JEA...) n'ont pas été modifiées ; l'onirisme nocturne n'a pu être supprimé.*

*
**

Avant de terminer, signalons que, dans le même ordre d'excitations complexes, nous avons traité des deliriums tremens, des éthyliques subaigus. Exemple :

M. DUR..., 30 ans, (H. R.) atteint de pneumonie (température 39°5) présente un accès d'éthylisme subaigu. 6 grammes de KBr renforcées par du chloral, du gardénal, n'avaient pu avoir raison de son *excitation onirique intense*. Tableau classique. Sous

l'influence d'une potion à formule mixte (A), le malade se calme et s'endort au bout d'une heure. Deux jours après la fièvre était tombée, l'onirisme dissipé.

*
* *

Bien d'autres malades ont été améliorés qui présentaient les formes d'excitation dont nous venons de parler. La place nous a manqué pour même les citer. En revanche, nous avons systématiquement laissé de côté certaines formes d'excitation, soit parce qu'elles offraient des contre-indications évidentes (P.G., maladie de Basedow), soit parce qu'elles possédaient déjà une thérapeutique spécifique (épilepsie), soit parce que nous n'avons pas observé de malades présentant ces formes à l'état pur (hallucinations de l'ouïe, spasmes organiques). Les observations rapportées sont déjà suffisantes pour montrer que le problème du traitement des excitations, même bien définies, est complexe ; qu'on ne peut à présent poser que les conclusions très générales que voici .

CONCLUSIONS

1° — Il est établi depuis longtemps que l'opium et la morphine, la jusquiame et la scopolamine, sont des agents d'un pouvoir sédatif très supérieur à celui des autres anti-nervins. Leur toxicité, l'accoutumance à leur action, les toxicomanies qu'ils déterminent leur valaient d'être ordonnés avec une prudence extrême.

2° — Les aminoxydes de morphine et de scopolamine (génomorphine et génoscopolamine) jouissent de propriétés thérapeutiques au moins aussi énergiques que la morphine et la scopolamine. Leur toxicité est infiniment moindre. Ils ne causent ni accoutumance, ni toxicomanies.

3° — Les associations de génomorphine et de génoscopolamine (formules A, B et I) donnent une sécurité encore plus grande et des résultats encore supérieurs. Ces derniers se sont montrés dans l'ensemble meilleurs que ceux qu'on obtenait avec les médications habituelles de l'excitation.

4° — Aux nouveaux médicaments comme aux anciens, toutes les formes d'excitation ne réagissent pas également. L'insomnie est la première qui se laisse réduire. Les formes les plus simples : hypertonies, tremblements, mouvements anormaux, excitation maniaque, douleur, angoisse, vagotonie et sympathicotonie sont améliorées aisément. Les manifestations extérieures de l'anxiété mélancolique cèdent au traitement. Au contraire, les excitations intellectuelles, les

hallucinations, les délires, sont relativement peu influencés. Les excitations secondaires à ces phénomènes, aux psychoses évolutives, résistent plus que les excitations pures (inégalité très nette dans les schizophrénies et dans les démences séniles). L'excitation onirique cède aisément.

Vu, le Président de thèse ;
LAIGNEL-LAVASTINE

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine :
BALTHAZARD

Vu, et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Université de Paris :
CHARLETY

Abréviations employées **dans les** **Observations et la Bibliographie**

G. S., G. M. : génoscopolamine, génomorphine.

Géno I, Géno A, Géno B, (1), (A), (B) : voir ci-dessus page 47.

(A. V.), (H. R.) : Asile de Villejuif, Hôpital Henri-Rousselle.

E. soma. : Examen somatique.

R. O. C., R. sol., pH : Reflexe oculo-cardiaque, reflexe solaire,
pH urinaire.

A. M. P. : Annales Médico-Psychologiques.

P. M. : Presse Médicale.

Bul. Th. : Bulletin Thérapeutique.

A. Z. f. P. : Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie.

Arch. f. P. : Archiven für Psychiatrie.

J. of M. S. : Journal of Mental Science.

Th. Monat. : Therapeutische Monatshefte.

Th. : Thèse. C. : Congrès.

C. A. N. F. : Congrès des Aliénistes et Neurologistes de langue française.

Aca. Méd. : Académie de Médecine.

Soc. Biol. : Société de Biologie.

Bibliographie

1. — BALTAZAR DE TRALLES. - *Opii usus salubris et noxius in morborum medela.* (Breslau, 1757).
2. — CHOTTARD. - *Recherches physiques sur l'aliénation mentale, son siège, ses symptômes, son traitement.* Th. Paris 1822.
3. — MOREAU DE TOURS. - A. M. P. 1845.
4. — BERLIÉ. - A. M. P. 1849.
5. — MICHÉA. - A. M. P. 1853.
6. — MICHÉA. - *Gazette Médicale de Paris.* 1853.
7. — GUISLAIN. - *Leçons orales sur les phrénopathes.* Gand 1852. III.
8. — GUISLAIN. - *Ann. Soc. Méd. Gand.* 1864.
9. — BAILLARGER. - *Délire violent : guérison par l'opium.* A. M. P. 1855, p. 666, T. I.
10. — LEGRAND DU SAULLE. - A. M. P. 1855.
11. — MARCÉ - *Observation de mélancolie traitée et guérie par l'opium à haute dose.* A. M. P. 1857, p. 230.
12. — CLÉRICI - *Gaz. Méd. di Lombardia.* Nov. 1856.
13. — ENGELKENN. - A. Z. f. P. 1850, 1851, 1852.
14. — ENGELKENN. - *L'opium dans la folie.* A. M. P. 1853, p. 494.
15. — BINDER. - *Indications de l'opium dans l'aliénation mentale.* Th. Strasbourg. 1856.
16. — BLANCHET. - *Etude sur le traitement de l'épilepsie.* Th. Paris. 1877.
17. — POIRAUT. - *Méthodes de traitement de l'épilepsie.* Th. Paris. 1906.
18. — PEPPER. - *De l'insomnie dans les maladies nerveuses.* Th. Paris. 1877.
19. — CHENU. - *De la nostalgie.* Th. Paris. 1871.
20. — DUMESNIL ET LALLIER. - *L'extrait gommeux d'opium et la digitale dans l'excitation.* A. M. P. 1868.

21. — WOLF. - Injections sous cutanées de morphine dans les psychoses. Arch. f. P. 1870 II.
22. — HENNÉ. - L'opium dans les psychonévroses. Irrefrond 1879.
23. — NASSE. - Cure opiacée méthodique des maladies mentales. A. Z. f. P. T. 32, page 409.
24. — JOLLY. - C. Carlsruhe (A. Z. f. P. 1890).
25. — KNECHT. - A. Z. f. P. 1871.
26. — SOLOMON. - A. Z. f. P. 1874.
27. — HERGT. - A. Z. f. P., Tome 33.
28. — REIMER. - A. Z. f. P. 1873.
29. — CLOUSTON. - Observations et expériences sur l'emploi de l'opium au bromure de potassium. A. M. P. 1872, p. 36.
30. — ZIEHEN. - Traitement de la manie par les opiacés. T. Monat. 1887.
31. — ZIEHEN. - Psychiâtrie, p. 263.
32. — ROBIN. - Traité de thérapeutique.
33. — KRAFFT-EBING. - A. M. P. 1870.
34. — TIGGES. - A. Z. f. P. 1864.
35. — TIGGES. - A. M. P. 1871.
36. — REISNER. - A. M. P. 1869.
37. — ERLLENMEYER, ROLLER, HERGT. - Ann. Méd. Grand. 1864
38. — ERLLENMEYER. - A. M. P. 1857.
39. — VOISIN. - Le traitement de la folie par les injections de morphine. Bul. Th. 1874, p. 49, 154, 202, 296.
40. — VOISIN. - Bul. Th. 1874.
41. — VOISIN. - Traitement de la folie par les injections de morphine. Bul. Th. 1881. (15 et 30 Mai).
42. — MAGNAN. - A. M. P. 1874.
43. — DIARMIDE. - J. of. M. S. 1876.
44. — BRUN. - Traitement de la manie par l'opium. Th. Lyon. 1881.
45. — OLLIVIER. - Traitement de la lypémanie par l'opium. Th. Lyon. 1881.
46. — BELLE ET LEMOINE. - Traitement de la lypémanie anxieuse. A. M. P. 1888.
47. — MAGNAN. - Traitement de la manie. Revue de Psych. 1897.
48. — GARNIER ET COLOLIAN. - Traité de thérapeutique des maladies mentales et nerveuses. Baillière 1901.

49. — TRENEL. - Traitement de l'excitation. C. A. N. F. Bruxelles. 1903, pages : 327 - 335.
50. — MASSELON. - La mélancolie. Alcon.
51. — CANGER ET DE CESARE. - La dionine dans les maladies mentales. Il Manicomio 1900.
52. — PAOLI ET TAMBURINI. - Le pantopon dans les maladies mentales. Rivista sperimentale di Prenatria 1912.
53. — POUCHET. - Aca. Méd. 18-10-10.
54. — BODEL. - Société thérapeutique. 16-4-10.
55. — RIOLLAND. - Contributions au traitement médical de l'épilepsie. Th. Paris. 1901.
56. — NAGY. - Revue Neur. 1894.
57. — LANDENBURG. - Ann. der Chem. und Pharm. 1880.
58. — MICHÉA. - A. M. P. 1853.
59. — GRIEVES. - Usage de la belladone dans le délirium tremens. A. M. P., 1855, p. 282.
60. — LEGRAND DU SAULLE. - Troubles de l'intelligence. Guérison par la belladone et les toniques. A. M. P. 1857, p. 79.
61. — TEBALDI. - Gaz. Méd. Ital. 1869.
62. — GASQUET. - A. M. P. 1885.
63. — SCHMIDT. - Ann. der Pharm. 1892.
64. — HITZIG. - Nosographie et traitement des psychoses périodiques. Berlin. Klein. Woch. 1898.
65. — HITZIG. - Arch. f. P. 1898.
66. — SANTENOISE. - Pneumogastrique et activité cérébrale, 1929.
67. — MENDEL. - Emploi de l'hyosciamine dans les psychoses. A. Z. f. P. 1879.
68. — SAVAGE. - L'hyosciamine et son emploi. Mental Science 1879.
69. — GNAUCK. - A. Z. f. P. 1883.
70. — KRETZ. - A. Z. f. P. 1883.
71. — SHAW. - J. of M. S. 1882.
72. — LEMOINE. - Gaz. Med. de Paris 1880.
73. — GUICCIARDINI. - Riv. sperim. di Frenetria. T. 20.
74. — GUICCIARDINI. - Neur. Zentralblatt. 1895.
75. — BUANOROTTI. - Arch. Ital. Biol. T. 23, p. 211.
76. — DOTTO. - Action Physiologique et Thérapeutique de l'hyosciamine. Il Pisani 1895.

77. — MABILE ET LALLEMAND. - Du sulfate de Duboisine dans le traitement de l'aliénation. C. A. N. F. Blois 1892, p. 412 - 419.
78. — TAMBRONI ET CAPELLETTI. - Il Maniconio T. 9.
79. — WOOD. - Gazette Médicale de Detroit. 1885.
80. — GLEY ET RONDEAU. - Soc. Biol. 1887.
81. — MAIRET ET COMBEMALE. - Soc Biol. 1887.
82. — MAGNAN ET LWOFF. - Quelques applications thérapeutiques du Chlorhydrate d'hyoscine. Soc. Biol. 1889.
83. — RAMADIER. - Soc. Ther. 1891.
84. — SALGO. - Wiener Med. Woch. 1888.
85. — KOBERT. - Th. Monat. 1888.
86. — RUMM. - Influence des groupes atropine et ammoniacale sur l'excitation cérébrale. Neur. Zentralblatt 1895.
87. — STAKE. - Th. Iena. 1896.
88. — SERGER. - Action de l'hyoscine chez les aliénés. A. Z. f. P. 1891.
89. — SIGHICELLI. - Il Maniconio. T. 6. 1890.
90. — LEMOINE. - Gaz. Méd. Paris 1889.
91. — ERB. - C. de Paris 1889.
92. — SÉGLAS. - De l'emploi de l'hyoscine dans les maladies mentales. P. M. 1889.
93. — LODÉ. - Th. Paris 1890.
94. — SÉRIEUX. - Soc. ther. 1891.
95. — VERGEZ-HONTA. - Th. Paris. 1893.
96. — UMFENBACH. - Th. Monat. 1889.
97. — OLDEOGOGUE. - Rev. Neur. 1894.
98. — RABOW. - Th. Monat. 1889.
99. — SKEIN. - J. of M. S. 1897.
100. — MENDEL. - A. Z. f. P. 1888.
101. — MARANDON DE MONTHIEL. - Arch. Neur. 1893.
102. — KRAUSS. - Th. Monat. 1888.
103. — MIETH. - Hyoscine et Hyosciamine. Th. Leipzig 1888.
104. — TRÉNEL. - Traitement de l'excitation. C. A. N. F. Bruxelles, 1903, p. 344-345.
105. — ERB. - Th. Monat. 1887.
106. — MENDEL. - Neur. Zentralb. 1893.
107. — FRANCOTTE. - Journ. Neur. 1896.

108. — ROBIN. - L'hyoscine dans les tremblements. Rev. Gén. de Ther. 1901-1902.
109. — FRIEDLANDER. - Ther. Monat. 1894.
110. — ADLER. - Cas grave d'intoxication par l'hyoscine. (Berlin. Klin. Woch. 1891).
111. — KORN. - Empoisonnement par l'hyoscine. Th. Monat. 1891.
112. — SCHOEFFER. - Th. Monat. 1892.
113. — BUMKE. - La scopolamine hydrobromurée. Monatschrift für Psych. und Neur. 1903.
114. — KOCHMAN. - Indications thérapeutiques du bromhydrate de scopolamine. Ther. den Gegenwart. 1903.
115. — FROMENT ET DELORE. - C. franç. de Médecine. 1925.
116. — ROUSSY. - Les injections sous-cutanées de scopolamine dans la maladie de Parkinson. Rev. Neur. 1905.
117. — ROUSSY. - Présentation d'un parkinsonien traité par la scopolamine. Rev. Neur. 1910. Tome I, p. 389.
118. — SALOMONE. - Art médical n° 32.
119. — THOMAS. - Traitement de la rigidité parkinsonienne. P. M. 1922.
120. — REBATTU, DECHAUME, MOLLON ET SÉDAILLAN. - Lyon méd. 1922.
121. — LAFON. - Th. Montpellier. 1922.
122. — CROUZON ET DESOILLE. - Traitement des diverses contractions pyramidales par la scopolamine per os. Soc. Biol. 22-3-1930.
123. — CLAUSS. - A. Z. f. P. 1879.
124. — TOMASINI. - L'agitation des aliénés et son traitement par la morphine et la scopolamine. p. 484. A. M. P. 1910.
125. — TOMASINI. - Sur l'agitation des aliénés et son traitement par la morphine et la scopolamine. Il Manicomio 1905.
126. — JABOUILLE. - Th. Paris 1910.
127. — DE LA RÛE. - Traitement par le Belladénal. Th. Paris. 1927.
128. — CODET. - Les hypnotiques en deux temps. Progrès Méd. 1930. p. 1691.
129. — PINARD. - Th. d'agrégation. Paris 1878.
130. — LEQUEUX. - La scopolamine en Obstétrique. Journ. d'Obst. 1911.
131. — VIGNES ET MADON. - Analgésie obstétricale par la morphine-scopolamine. Journal de Médecine et Chirurgie, 1918.

132. — JOANNY. - Th. Paris. 1919.
133. — LEROY. - Th. Paris. 1919.
134. — MARTIN. - Th. Paris. 1919.
135. — KORFF. - Munch. Woch. 1901.
136. — KORFF. — Th. Monat. 1902.
137. — KOCHMANN. - Therapie der Gegenwart.
138. — SURMONT ET POLONOVSKI. - La gènesérine. Aca. Méd. Février 1923.
139. — POLONOVSKI ET COMBEMALE. - Action de la gènesérine sur les sécrétions pancréatiques et salivaires. Soc. Biol. 1923.
140. — NAERT. - Le salicylate de gènesérine, médicament spécifique du syndrome solaire. Th. Lille. 1923.
141. — POLONOVSKI. - Sur une série de dérivés alcaloïdes à toxicité atténuée. Acad. Sciences, 30 Mars 1925.
142. — POLONOVSKI. - Sur les Génalcaloïdes. Soc. Biol. 11 Janvier 1926.
143. — POLONOVSKI (MAX ET MICHEL). - Bul. Soc. Chimie. 1926. p. 147.
144. — POLONOVSKI. C. R. - Acad. Sciences. 1927. p. 331 et 277.
145. — POLONOVSKI - Bul. Soc. Chimie p. 1086, 1090, 1209.
146. — HELD. - Le salicylate de gènesérine, dans le traitement des hyperexcitabilités sympathiques. Th. Paris. 1928.
147. — POLONOVSKI, COMBEMALE ET NAYRAC. Acad. Méd. 1926.
148. — LADOS. - Traitement du syndrome parkinsonien post-encéphalitique par la génoscopolamine. Th. Lyon. 1927.
149. — LAMBRET. - Suppression des douleurs post-opératoires par la génoscopolamine. Soc. Chir. 1926.
150. — LE LORIER ET TOUVET. - Soc. de Gyn. et d'Obst. 1930.
151. — TOUVET. - Essai d'analgésie obstétricale par la morphine-génoscopolamine. Th. Paris. 1930.
152. — VAISSIER. Essais d'anesthésie chirurgicale par l'association génoscopolamine-morphine-éther. Revue Médicale de la Franche-Comté.
153. — POLONOVSKI ET NITZBERG. - Acad. Sciences 1925.
154. — DEHORTER. - Th. Agrégation. Lille 1926.
155. — LEIFER. - Traitement des sueurs des tuberculeux par la génoscopolamine. Th. Paris. 1930.
156. — FREUND ET SPEYER. - Berl. Der Chem. Gess. T. XLIII. p. 3310.

157. — POLONOVSKI. - Soc. Biol. t. XCIV. p. 145.
158. — POLONOVSKI, NAYRAC, TIPREZ. - La génomorphine. Acad. Méd. 4-2-30.
159. — POLONOVSKI, NAYRAC, TIPREZ. - Bul. Th. 1930.
160. — CULLEN. - Traité de Matière Médicale. 1790.
161. — HUFELAND. - Système de médecine pratique. 1800.
162. — BORDEN. - Traité sur le pouls. 1818.
163. — TROUSSEAU. - Traité de Thérapeutique. 1851.
164. — BORDIER. - Bul. Th. 1868.
165. — BARNAY. - Th. Paris. 1877.
166. — DUMAS. - La tristesse et la joie.
167. — BERGER. - Th. Iena. 1901.
168. — POUCHET. - Leçons de Pharmacodynamie. t. II. p. 598.
169. — ZUNZ. - Traité de Pharmacodynamie. 1930.
170. — CLAUDE, MONTASSUT ET RAFFLIN. - Soc. Biol. Juin 1926.
171. — BIGWOOD. - J. Méd. Franç. Juillet 1930.
172. — LAIGNEL-LAVASTINE ET CORNELIUS. - P. M. 1925.
173. — LAIGNEL-LAVASTINE, CORNELIUS ET VINCENT. - Le pH urinaire des anxieux, p. 941. Soc. Biol. 1928.
174. — LAIGNEL-LAVASTINE, ROGUES DE FURSAC ET D'HEUCQUEVILLE. - Valeur pratique du pH dans le diagnostic des états de dépression. A. M. P. Avril 1931.
175. — LAIGNEL-LAVASTINE, CORNELIUS ET D'HEUCQUEVILLE. - Un nouveau test de la tonalité affective : le pH urinaire. Paris Méd. Oct. 1931.
176. — LAIGNEL-LAVASTINE ET D'HEUCQUEVILLE. - Un nouveau test applicable aux prévenus. Soc. Méd. lég. 14-12-31. Ann. Méd. Déc. 1931.
177. — MONTASSUT. - La fatigue du neurasthénique, l'Evolution psychiatrique. II. 1. 1931.
178. — CHADELY. - Rythme paradoxal de fatigue et équilibre acide-base dans la neurasthénie. Th. Paris. 1929.
179. — TARGOWLA. - L'épreuve de la glycérine morphinique. P. M. 1930. t. II. p. 1077.
180. — POVEL, MILCOU ET RADVEN. - Action de la morphine sur le foie-glardo. Congrès de Médecine. Montpellier 1929.
181. — BALTHAZARD. - Précis de Médecine légale.
182. — OCIER ET KOHN-ABREST. - Traité de toxicologie.
183. — THOMAS DE QUINCEY. - Les mangeurs d'Opium.

184. — DUFOUY. - Les Opiomanes. Alcau 1912.
185. — CHAMBARD. - Les Morphinomanes.
186. — ROGUES DE FURSAC. - Manuel de Psychiâtrie.
187. — HALLION. - Rev. Biologie appliquée. Sept. 1931.
188. — TATUM, SEVERS ET COLLINS. - Théorie de l'addiction aux drogues. *Physiol. Revue.* Avril 1931.
189. — KLUMKE. - Zentralblätt für Nervenheilk 1889.
190. — J. FROMENT, DELORE ET JUILLARD. - Soc. Biol. Lyon. 1925.
191. — JUILLARD. - Th. Lyon. 1926.
192. — MAGALHAES LEMOS. - Rev. Neur. 1923. Scopolamine et formes p. 424-430.
193. — DELMAS-MARSALET. - Les reflexes de posture.
194. — DELMAS-MARSALET. - Influence de la scopolamine sur les reflex de posture. Réunion Neurolog. de Bordeaux. 1926.
195. — LAIGNEL-LAVASTINE. - Pathologie du sympathique. Alcan 1926.
196. — GUILLAUME. - Vagotonies, Sympathicotones, Neurotonies.
197. — SCHIKÉLÉ. - Gynécologie et Obstétrique. 1928.
198. — EMMINGHAUS. - Munch. Med. W 6. 1888.
199. — NACKE. - A. Z. f. P. 1891.
200. — GWATHNEY. - J. of American Association. 1928.
201. — COLOLIAN. - Séméiologie de l'excitation. A. M. P. 1898.
202. — DUMAS. - La douleur. Bul. Med. 1929.
203. — DEVAUX ET LOGRE. - Les Anxieux
204. — TOULOUSE. - Congrès international de Psychologie. 1900.
205. — MEUNIER. - Th. Paris. 1900.
206. — BOURGUIGNON ET D'HEUCQUEVILLE. - Troubles profonds de la mimique chez une catatonique, et chronaxies de la face. A. M. P. Mai 1931.
207. — RICHELSON. - Recherches sur la profondeur du sommeil. Kraepelin's Psychologisch Arbeiter 1897.
208. — LAHUSEN. - Sommeil et insomnie. Th. Monat. 1897.
209. — MAURICE DE FLEURY. - L'insomnie et son traitement. 1898.
210. — FERRAND. - La médication hypnagogique. La Médecine moderne. 1896.
211. — KRESSER. - Valeur des hypnotiques en psychologie. C. A. Allemagne du sud-Ouest. A. Z. f. P. 1902.
212. — D'HEUCQUEVILLE. - Traitement de l'anxiété névropathique. P. M. 1 Juillet 1931.
213. — D'HEUCQUEVILLE. - Etiologie et prophylaxie du suicide. Bulletin méd. 8 Août 1931.

